



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Papel del hemograma en la EPOC

Defining the role of blood count in COPD

Autor/a: Eva Moreno Santiago

Director/es: Carlos Antonio Amado Diago

Santander, Junio 2022

ÍNDICE

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	2
2. RESUMEN.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1 <i>¿Qué es la EPOC?.....</i>	6
3.2 <i>Respuesta inflamatoria en la EPOC.....</i>	14
3.3 <i>Endotipos y biomarcadores.....</i>	15
3.4 <i>¿Qué es el hemograma?.....</i>	16
4. OBJETIVOS.....	17
5. METODOLOGÍA.....	17
6. DISCUSIÓN.....	18
6.1 <i>Eosinófilos.....</i>	18
6.2 <i>Basófilos.....</i>	22
6.3 <i>Ratio eosinófilo/basófilo (EBR).....</i>	23
6.4 <i>Ratio neutrófilo/linfocito (NLR).....</i>	23
6.5 <i>Ratio plaquetas/linfocitos (PLR).....</i>	27
6.6 <i>Ratio linfocitos/lipoproteínas de alta densidad (LHR) – combinación del hemograma con otras pruebas.....</i>	27
6.7 <i>Otros marcadores a destacar.....</i>	28
6.8 <i>Combinación de índices.....</i>	29
7. CONCLUSIONES.....	30
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33
9. AGRADECIMIENTOS.....	39

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Por orden alfabético:

BODE INDEX: índice de integración de IMC, grado de obstrucción de la vía aérea, severidad de la disnea y capacidad de ejercicio

CAT: COPD Assesment test (escala de bienestar para la EPOC)

DLCO: capacidad de difusión de dióxido de carbono

EBR: ratio eosinófilo/basófilo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada

GOLD: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

HDL: lipoproteínas de alta densidad

Ig: inmunoglobulina

IL: interleukina

ILC: célula linfoide innata

IMC: índice de masa corporal

LABA: agonista beta de acción larga

LAMA: agonista muscarínico de acción larga

LHR: ratio linfocitos/HDL

MCP: proteína quimiotáctica monocítica

MHR: ratio monocito/HDL

MMPs: metaloproteinasas de matriz

mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council

MPO: mieloperoxidasa

MPV: volumen medio plaquetario

NE: elastasa de neutrófilos

NLR: ratio neutrófilo/linfocito

PaO₂: presión parcial de oxígeno

PBE: eosinófilos en sangre periférica

PCR: proteínas C reactiva

PDW: amplitud de distribución plaquetaria

PLR: ratio plaquetas/linfocitos

PLT: número de plaquetas

RCI: índice eritrocitario

RDW: amplitud de distribución eritrocitaria

SABA: agonistas beta de acción corta

SatO₂: saturación de oxígeno

SII: índice de inflamación inmune sistémica

SIRI: índice de respuesta inflamatoria sistémica

TAC: tomografía axial computarizada

TGF- β : factor transformador de crecimiento- β

TNF- α : factor de necrosis tumoral- α

UCI: unidad de cuidados intensivos

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

VSG: velocidad de sedimentación globular

2. RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades prevenibles y tratables más prevalentes en nuestro medio. Sin embargo, existen pocos biomarcadores a nivel analítico utilizados de forma rutinaria para establecer un pronóstico de la enfermedad. Distintos valores disponibles en el hemograma pueden ser útiles como biomarcadores en la EPOC.

Objetivo: Definir el papel de hemograma en la evaluación del paciente EPOC, analizando cada uno de los biomarcadores que se han estudiado en la bibliografía ya existente.

Métodos: Revisión bibliográfica de 68 artículos de los años 2011 a 2022, obtenidos a través de bases de datos online y las guías GOLD más recientes.

Resultados: El único biomarcador utilizado en la práctica clínica es el número absoluto de eosinófilos. Los niveles altos de eosinófilos en sangre periférica indican un mayor riesgo de exacerbación y mortalidad. Pueden ser utilizados también como marcador de buena respuesta a corticoides inhalados y otros tratamientos. Los niveles altos de **basófilos** constituyen un predictor de exacerbación y pueden servir para la indicación de distintos tratamientos. Niveles elevados de la ratio eosinófilo/basófilo (**EBR**) asocian mayor supervivencia. El cociente neutrófilo/linfocito (**NLR**) predice la exacerbación bacteriana, la mortalidad y la hipertensión pulmonar; y el cociente plaquetas/linfocitos (**PLR**), se asocia a riesgo cardiovascular, hipertensión pulmonar y episodios de exacerbación. La amplitud de distribución eritrocitaria y plaquetaria (**RDW y PDW**) se asocian a riesgo de malnutrición. El índice eritrocitario (**RCI**) elevado se asocia con deterioro funcional y riesgo de exacerbación. En cuanto a combinaciones, destaca el cociente entre número de plaquetas y RDW (**PLT/RDW**) en la predicción de bacteriemia. El índice de inflamación inmune sistémica (**SII**) y de respuesta inflamatoria sistémica (**SIRI**) predicen una respuesta inflamatoria exagerada, y en el caso de SIRI sarcopenia y deterioro funcional.

Conclusiones: disponemos de varios potenciales biomarcadores, muy fáciles de obtener mediante el hemograma que pueden servir como herramienta para la valoración del paciente EPOC.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most prevalent, avoidable, and treatable diseases in our environment. However, there are few biomarkers used analytically used in clinical practice to establish a prognosis of the disease. Blood count offers several values that can be used as biomarkers in COPD.

Objective: to define the role of blood count in the evaluation of COPD patients, analyzing each biomarker described in previously published bibliography.

Method: bibliographic review of 68 articles between year 2011 and 2022, taken from online data bases, including the most recent GOLD guides.

Results: Only the absolute number of eosinophils is currently used in clinical practice as a biomarker. High **eosinophil** levels in peripheral blood suggest higher exacerbation risk and mortality. They are also markers for good response to inhaled corticotherapy and other treatments. High **basophil** levels are a good exacerbation predictor and can be used for targeted therapy. High eosinophil/basophil ratios (**EBR**) are associated with higher survival rates. Neutrophil/lymphocyte ratio (**NLR**) predicts bacterial exacerbation, mortality and pulmonary hypertension; the platelet/lymphocyte ratio (**PLR**) is correlated to cardiovascular disease risk, pulmonary hypertension and exacerbation episodes. Red cell and platelet distribution width (**RDW, PDW**) imply malnutrition risk. A high red cell index (**RCI**) is associated to functional impairment and high exacerbation risk. Regarding combinations, the platelet number/RDW ratio (**PLT/RDW**) stands out as a predictor for bacteriemia. Systemic immune inflammation index (SII) and systemic inflammation response index (SIRI) predict an exaggerated immune response; SIRI also predicts sarcopenia and functional impairment.

Conclusion: we can access some potential biomarkers, easy to obtain through blood count, that can be used as a tool to examine COPD patients.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ¿Qué es la EPOC?

En los últimos tiempos los avances que ha experimentado la medicina han sido enormes, y esto ha provocado en parte un aumento de los enfermos crónicos, ya que sus patologías se pueden diagnosticar y tratar antes, alargando su supervivencia.

Entre tantos procesos crónicos, en el ámbito de la neumología uno de los más comunes en la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC). Se trata de una enfermedad prevenible y tratable que se caracteriza por una **limitación persistente al flujo aéreo** que normalmente es **progresiva** y se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada y crónica de las vías respiratorias y los pulmones ante la **exposición a partículas o gases nocivos**. (1)

Es una enfermedad no solo tratable, si no que también es **prevenible**, ya que su principal etiología es la exposición respiratoria a partículas y gases tóxicos; aunque, muchas veces estos tóxicos actúan sobre un pulmón predispuesto a patología (ya puede ser por factores genéticos, hiperreactividad bronquial o hipodesarrollo pulmonar en la infancia). (2,3) Sin embargo, aunque sea tratable y se pueda evitar **no es reversible** una vez aparece. (1,2)

Epidemiología

La prevalencia de la EPOC es difícil de determinar ya que además de la variabilidad técnicas y criterios diagnósticos que se utilizan en la práctica rutinaria, es una enfermedad muy **infradiagnosticada**. Actualmente, los datos demuestran que la prevalencia sería menor del 6% en población adulta, aunque como ya hemos dicho, este resultado podría estar infravalorado. (4)

Siendo conocida la etiología de la EPOC como de naturaleza tóxica, cabe destacar que hay diferencias geográficas en el tipo de partícula nociva que puede causar esta patología: mientras que en países desarrollados la principal y más importante causa es el **tabaco**, en países subdesarrollados tendríamos como factor muy importante la quema de combustibles en el interior de las viviendas para generar calor o cocinar. (5) Sin embargo, esto puede cambiar en los próximos años ya que la prevalencia del tabaquismo está aumentando en países en vías de desarrollo, mientras que en países desarrollados se encuentra en claro descenso. (1,5) Se han identificado otros factores de riesgo como pueden ser el bajo nivel educativo o índices de masa corporal altos, que a su vez nos indican una mayor prevalencia en casos de pobreza. (2)

En cuanto a la morbilidad, los pacientes con EPOC no solo deben atender a las exacerbaciones de su enfermedad, si no que además, por el propio desencadenante de la patología, como es el tabaco, pueden desarrollar otras comorbilidades a edades más tempranas: enfermedad cardiovascular, diabetes, dislipidemia. (1) Estas comorbilidades, como veremos más adelante, supondrán un mayor riesgo de exacerbación y consecuentemente un detrimento en la calidad de vida al paciente. (6)

De hecho, algunos autores recalcan que un gran porcentaje de los pacientes con EPOC podrían ser etiquetados como “multimórbidos” dada la alta frecuencia de enfermedades crónicas concomitantes que padecen (hipertensión arterial, depresión, osteoporosis y reflujo gastroesofágico entre otras). (7)

Refiriéndonos a la mortalidad, la EPOC muchas veces no es determinada como la causa primaria de muerte si no como causa contribuyente a otros procesos cardiorrespiratorios. (1)

Fisiopatología

En la EPOC el mecanismo fisiopatogénico esencial es la hiperreactividad celular en respuesta a los tóxicos nombrados anteriormente. (8) Esto produce un estrechamiento de la vía aérea, principalmente la vía aérea pequeña, tanto por la hiperplasia de las células bronquiales como por el exceso de producción de estas de moco. (1,9)

Inicialmente, en los pacientes fumadores (que como ya se ha descrito, son la mayoría) se va a dar un mecanismo de reprogramación e hiperplasia de las células tanto del tejido conectivo pulmonar como de las células ciliadas y secretoras, en un principio, sin objetivarse infiltrado inflamatorio. (10)

El inicio de este proceso patológico como ya se ha explicado se suele dar sobre un pulmón predispuesto genéticamente sometido a la toxicidad, comúnmente, del humo de tabaco. (11,12) Estos dos factores producen en el pulmón un estado crónico de inflamación que produce una **remodelación** tanto de las vías aéreas centrales y periféricas, como del parénquima pulmonar. (9,11)

- A nivel de la **vía aérea de gran diámetro**, el humo de tabaco produce un aumento de la secreción de moco, debido a un aumento en número y tamaño de células productoras de moco y células caliciformes. (3,13) Esto produce la sintomatología típica de la bronquitis crónica, como la tos o la expectoración, pero no contribuye a la limitación del flujo aéreo. (9,13)
- La limitación del flujo se produce realmente a nivel de la **vía aérea pequeña** (diámetro menor de 2mm). (9,14). Esta limitación se produce por varios factores, siendo los más importantes la metaplasia e hipertrofia de células caliciformes, el aumento en la producción de moco, la fibrosis y la infiltración celular peribronquiolar; todas ellas causan un estrechamiento de la vía que da lugar a la disminución del flujo aéreo. (9,11,15) A nivel de la espirometría, podemos observar esta disminución del flujo, sobre todo espiratorio, como una disminución del cociente FEV₁/CVF, a costa de la disminución de FEV₁. (16)
- Esta limitación en el flujo de aire causa a nivel del **parénquima pulmonar** un atrapamiento aéreo, provocando enfisema por destrucción de la vía aérea terminal. (9). Esta destrucción no solo produce una disfunción ventilatoria, si no también una descompensación en el intercambio de gases dado el aumento del espacio muerto alveolar como consecuencia del desarrollo de enfisema. (17)

Este estado proinflamatorio al que se ve sometido el pulmón puede ceder con la cesación del tabaquismo, pero el daño en la vía aérea persiste después de abandonar el hábito tabáquico. (18)

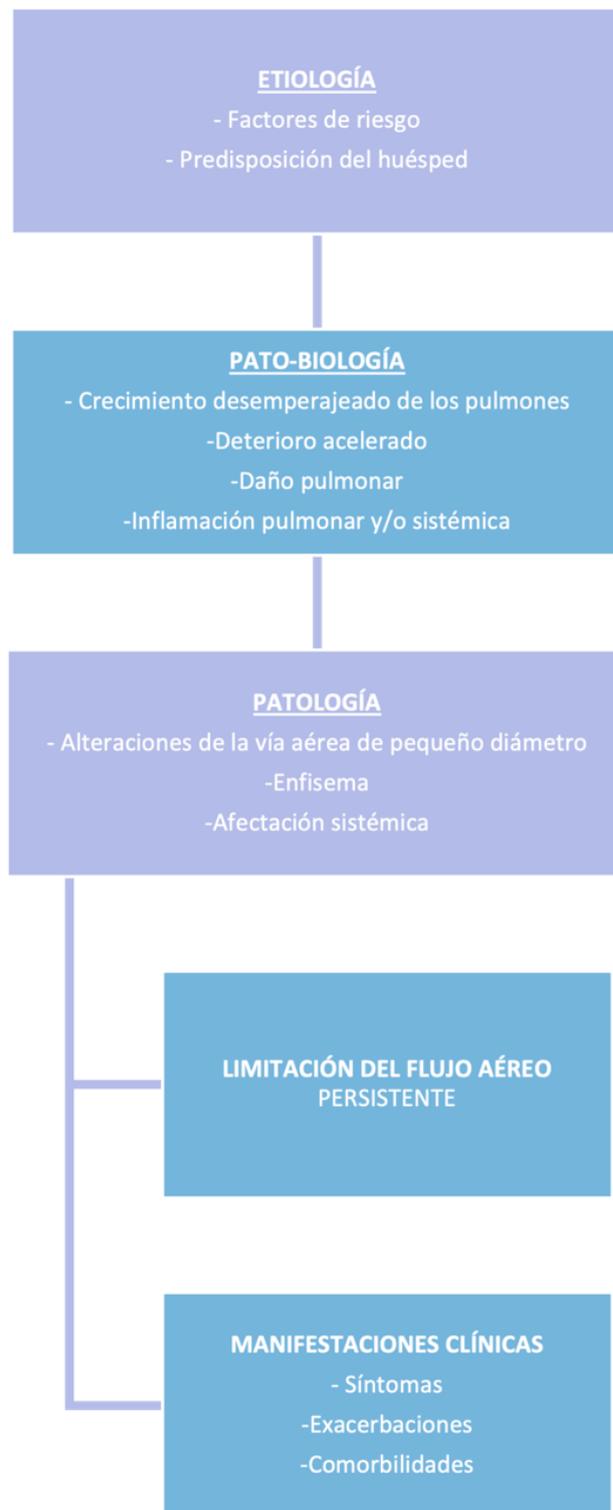


Figura 1: esquema resumen de la EPOC, traducido al castellano, tomado de: GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Disponible en: <http://goldcopd.org>.

Sintomatología y exploración física

El síntoma primordial en la EPOC es la **disnea crónica**, que progresa a medida que avanza la enfermedad. (1,2) Aunque tenemos varios fenotipos de pacientes dependiendo de la sintomatología, entre las quejas más frecuentes encontramos la **tos y la expectoración**. (19,20). Sobre todo, en pacientes con EPOC leve, la tos es el síntoma más frecuentemente descrito. (20) Como consecuencia del enfisema que desarrollan estos pacientes observaremos, además de disnea, una intolerancia al ejercicio. (17) Estos síntomas fluctúan tanto a lo largo del curso de la enfermedad como en un mismo día. (20,21)

En estadios avanzados de la enfermedad podemos observar síntomas más severos como pueden ser pérdida de peso, fatiga severa, pérdida muscular, opresión torácica, incluso pudiendo llegar a desarrollar "**cor pulmonale**". (19,22)

A la exploración física, es frecuente que los pacientes presenten sibilancias, tanto a la auscultación como audibles durante la inspección como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea. (1,23) Estas sibilancias pueden ser tanto espiratorias como inspiratorias. (1) Podemos encontrar en la auscultación, de forma menos común, crepitantes inspiratorios o disminución en el murmullo vesicular. (24) En la inspección, podemos observar el típico tórax en tonel en pacientes con enfermedad avanzada, cianosis, o incluso uso de los músculos respiratorios accesorios. (9)

Por otra parte, la EPOC es una enfermedad que conlleva muchas comorbilidades, lo cual también contribuye a la variabilidad en los síntomas. Esto se debe, principalmente, al estado proinflamatorio continuado y la inactividad física que causa la propia enfermedad. (25,26)

Las **comorbilidades** que más frecuentemente se asocian a la EPOC incluyen las enfermedades cardiovasculares (isquemia cardíaca, fallo cardíaco, anemia de procesos crónicos...), síndrome metabólico (frecuentemente presentando diabetes), osteoporosis, debilidad muscular y depresión. (3,25) Esta última es muy común, acompañada con la ansiedad, dada la incapacidad que desarrollan estos pacientes. (20) Además, se ha visto un porcentaje de pacientes en los que la EPOC se acompaña de cáncer de pulmón, siendo el tabaco el principal sospechoso en el desarrollo de esta comorbilidad. (25)

Exacerbaciones

Las exacerbaciones se refieren al **empeoramiento de los síntomas** como consecuencia de una reacción inflamatoria ante una **infección** (viral o bacteriana), una agente contaminante o bien por causas desconocidas que descompensan la situación clínica del paciente. (1) La definición es puramente **clínica**, aunque en el ámbito farmacológico podemos encontrar también como descripción el empeoramiento de síntomas que conlleva un cambio en la medicación. (3,26) En frecuencia, en la mayoría de los casos se producen debido a infecciones bacterianas y/o virales, mientras que los casos en los que

no se identifica agente causal son minoritarios. (9) Es muy frecuente también la coinfección bacteriana-viral. (3)

Respecto a los agentes microbianos destacan como bacterias *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* y *Chlamydia pneumoniae*; mientras que entre los agentes víricos destacan el virus de la gripe y los rinovirus. (26) En cuanto a los contaminantes ambientales, podemos destacar a los más frecuentemente encontrados en el aire: ozono, monóxido de carbono o dióxido de nitrógeno; estos pueden desencadenar tanto exacerbaciones no infecciosas como predisponer a una infección. (3)

Podemos dividir las exacerbaciones en tres niveles, dependiendo del nivel de afectación que presente el paciente:

- Leves: si el paciente simplemente presenta un empeoramiento de síntomas, únicamente con uso de broncodilatadores de corta duración (SABA). (1,20)
- Moderadas: el paciente requiere tratamiento antibiótico +/- corticoterapia.
- Graves: es necesaria la hospitalización o atención en servicio de urgencias. (26)

Los síntomas que más frecuentemente se presentan son aumento de disnea y tos y sibilancias a la auscultación. (9) Es importante el diagnóstico diferencial con otras entidades como puede ser un tromboembolismo pulmonar, una neumonía o un fallo cardíaco. (1,3) La duración habitual de los períodos de exacerbación suele ser de 7-10 días, aunque en un pequeño porcentaje de pacientes más complicados se puede prolongar la recuperación hasta 8 semanas. (1)

En cuanto al factor **predictivo** más determinante de aparición de exacerbación es el antecedente de **exacerbación previa**, (9) especialmente si se producen 2 veces o más al año o si han requerido hospitalización. (26) Además, la frecuencia de exacerbaciones anuales se ve influida por el grado de obstrucción al flujo aéreo, siendo mayor cuanto menor sea FEV₁. (9)

Diagnóstico

La EPOC debe sospecharse en cualquier persona que se encuentre en riesgo por exposición a los factores señalados anteriormente o bien por aparición de **síntomas típicos** (disnea crónica y progresiva, tos de larga evolución, aumento de la expectoración...). (1,3,26)

El diagnóstico definitivo de la EPOC se da con la realización de la **espirometría**. (26)

Para orientar clínicamente a los distintos pacientes los podemos dividir en diferentes fenotipos y endotipos (más adelante profundizaremos en estos aspectos). (27)

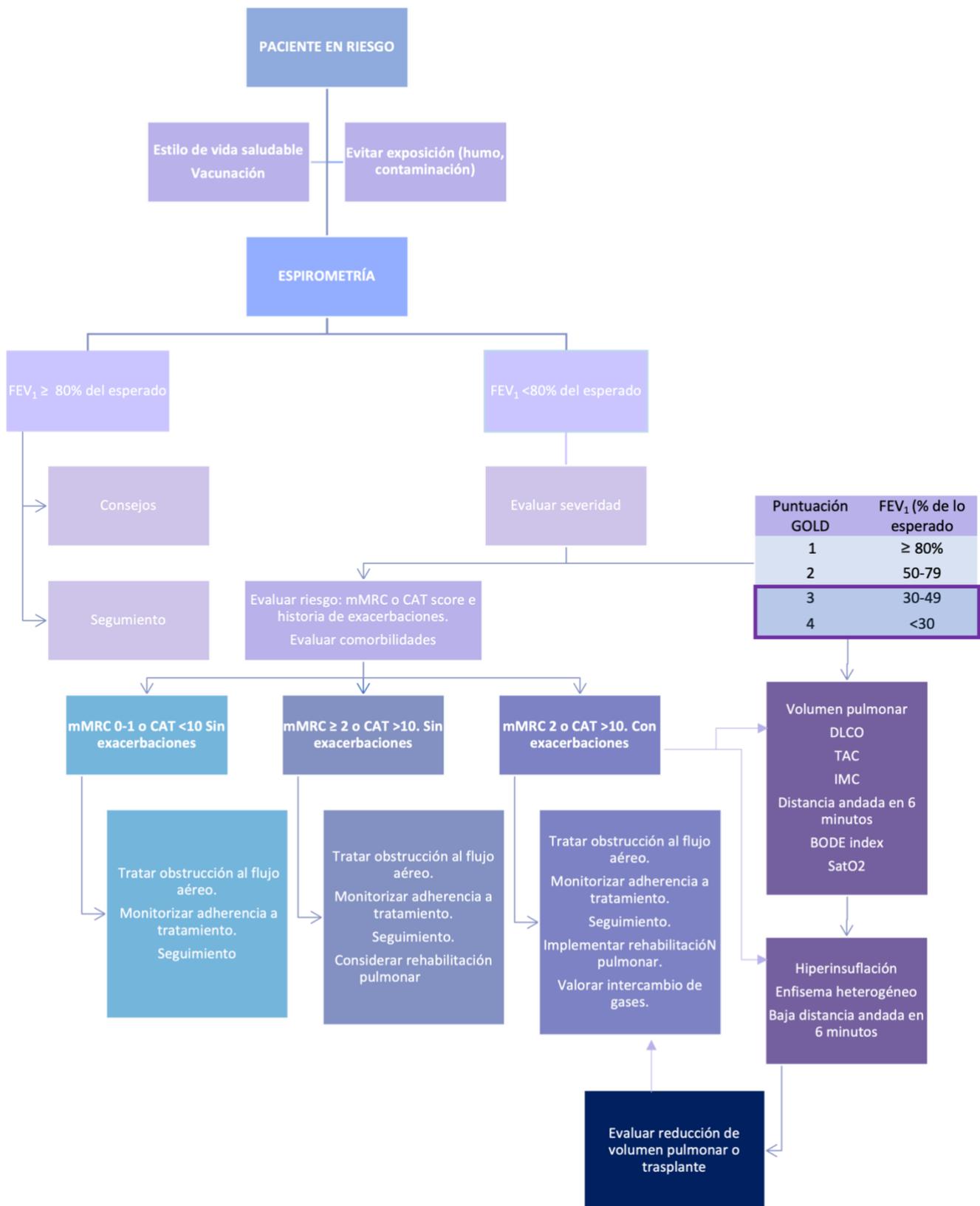


Figura 2: algoritmo diagnóstico y terapéutico pacientes con EPOC o en riesgo de padecerlo.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; GOLD: iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council; CAT: COPD Assessment test (escala de bienestar para la EPOC); DLCO: capacidad de difusión de dióxido de carbono; TAC: tomografía axial computarizada; IMC; índice de masa corporal; BODE INDEX: índice de integración de IMC, grado de obstrucción de la vía aérea, severidad de la disnea y capacidad de ejercicio; SatO₂: saturación de oxígeno.

Traducido y tomado de: Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Sep 26;381(13):1257–66.

- Fenotipos: constituyen un grupo los pacientes con la misma sintomatología.(27)
- Endotipos: agrupación de pacientes con la misma sintomatología producida por mecanismos biológicos similares. (26,27)

En la figura mostrada anteriormente (*Figura 2*) se representa el algoritmo que se sigue para el diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedad obstructiva crónica de la vía aérea. A partir de los resultados de la espirometría se aplican una serie de escalas en el paciente (como la CAT o la mMRC score) que nos proporcionan información sobre el grado de afectación clínica que padece paciente y nos permiten tomar distintas rutas terapéuticas. (1,25,26)

Caracterización de la EPOC

Para ello disponemos de una serie de escalas que nos permiten medir el impacto de los síntomas sobre las actividades de la vida diaria del paciente. (1,20) Las más destacables para el proceso diagnóstico serían la **escala modificada de disnea del MRC** (*Medical Research Council*) y la evaluación **CAT** de bienestar en la vida diaria de pacientes con EPOC. (1)

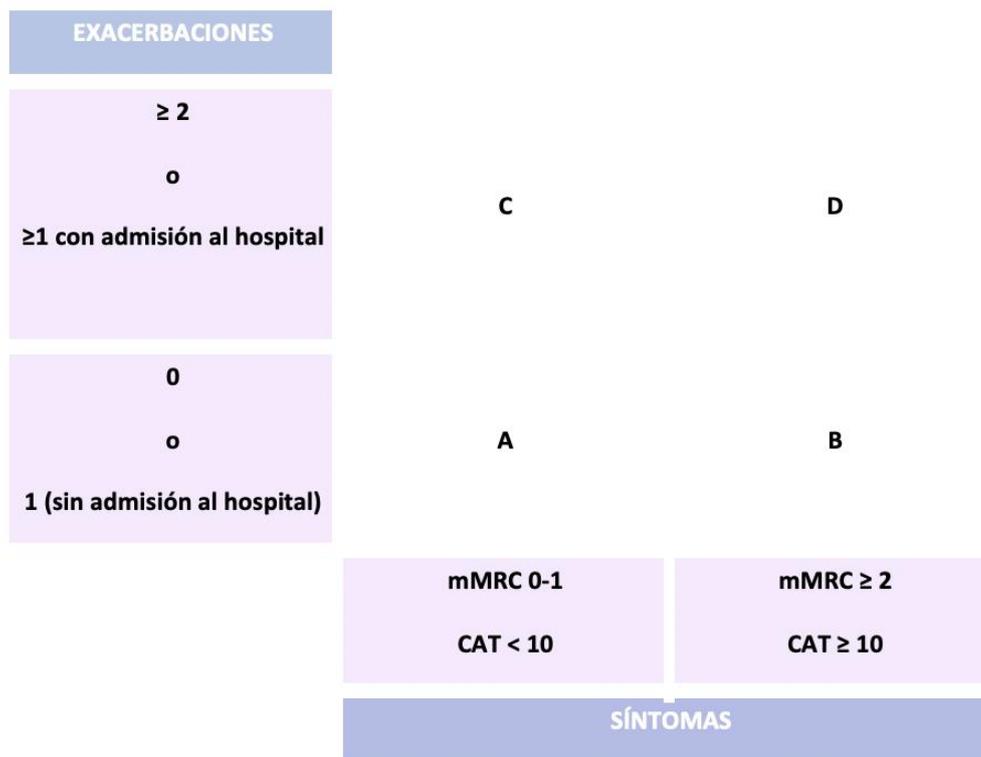


Figura 3: cuadro esquema de la división de los pacientes con EPOC dependiendo de su afectación clínica según los cuestionarios CAT y mMRC.

CAT: COPD Assessment test; mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council.
 Esquema traducido tomado de: GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Disponible en: <http://goldcopd.org>.

De esta forma junto con las exacerbaciones se puede dividir a los pacientes en 4 categorías (A, B, C y D) para facilitar el manejo, siendo desde el punto de vista sintomático las categorías B y D las más afectadas. (20)

Diagnóstico diferencial

Dado que el síntoma esencial en la EPOC es la disnea, y esta es muy inespecífica, el diagnóstico diferencial es amplio. (3,19) El diagnóstico diferencial más importante es frente al asma, ya que es la otra enfermedad respiratoria obstructiva con más prevalencia y la cual descartaremos a través el patrón espirométrico. (3)

Sin embargo, de forma aguda en las exacerbaciones, es importante diferenciar la sintomatología propia de la descompensación de otros procesos potencialmente graves (por ejemplo: neumonía, tromboembolia pulmonar, neumotórax, cardiopatías...). (1,3) Para ellos disponemos de pruebas complementarias de imagen (radiografía de tórax, ecografía cardíaca y/o pulmonar), laboratorio (dímero D, marcadores inflamatorios, enzimas cardíacas) y otras (electrocardiograma) para descartar o confirmar estos procesos. (1,3)

Tratamiento

En primer lugar, cabe destacar que el primer paso para abordar la EPOC es la **prevención primaria**, cediendo la exposición a tóxicos, sobre todo al humo de tabaco. (26,28) Sin embargo, en los pacientes que no podemos evitar la exposición y desarrollo de la enfermedad el primer paso son las medidas generales comenzando por el cese del tabaquismo y promoviendo otras medidas como la vacunación contra gérmenes frecuentes (gripe, neumococo, tosferina), así como la realización de ejercicio y mantenimiento de una buena alimentación. (1,9)

A rasgos generales, como **farmacoterapia**, el primer paso en la EPOC estable es la instauración de tratamiento de mantenimiento con un agonista muscarínico de larga acción (LAMA), pudiendo pasar a un β 2 agonista de larga acción (LABA) si empeora la sintomatología. (26) También es frecuente la adición de glucocorticoides en pacientes que presentan sintomatología atópica o niveles altos de eosinófilos en sangre (como analizaremos más adelante). (26,29) De forma aguda para el tratamiento de agudizaciones, es importante la instauración de tratamiento con broncodilatadores con acción β 2-agonista corta (SABA), corticoides o antibióticos. (1) El uso en farmacoterapia en estadios tempranos de EPOC es controvertido, ya que no se incluyen en muchos ensayos clínicos y su carga sintomatológica suele ser menor. (30) Sin embargo, una intervención temprana ha demostrado ser efectiva a largo plazo implicando una menor severidad en estudios como el estudio UPLIFT. (10)

Existen también medidas de rescate en el caso de que la farmacoterapia fracase en el mantenimiento de la enfermedad sin exacerbaciones, como pueden ser la oxigenoterapia, la cirugía de reducción pulmonar o la rehabilitación respiratoria. (3,26)

3.2 Respuesta inflamatoria en la EPOC

El mecanismo principal en la fisiopatología de la EPOC es el infiltrado de células inflamatorias con liberación de mediadores y enzimas, que finalmente, causan la obstrucción de la vía aérea. (11,18) Podemos encontrar estas células inflamatorias tanto en el esputo como en el parénquima pulmonar, donde contribuyen a la remodelación del tejido y al aumento en la producción de moco. (11,13)

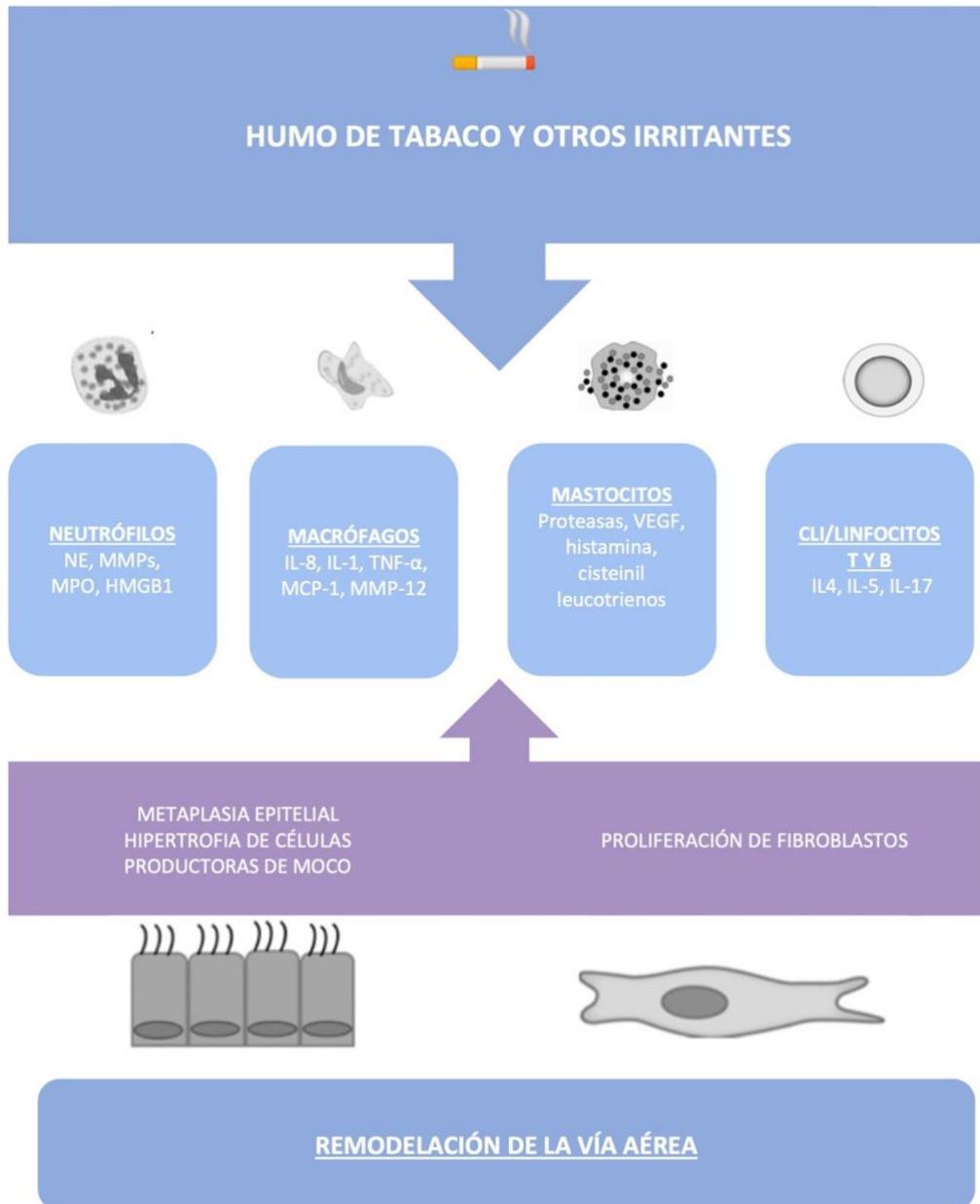


Figura 4: implicación de las células inflamatorias y las distintas enzimas y citosinas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad como consecuencia de las sustancias tóxicas implicadas
ILC: célula linfoide innata; MCP: proteína quimiotáctica monocítica; MMPs: metaloproteinasas de matriz; MPO: mieloperoxidasa; NE: elastasas de neutrófilos; TGF- β : factor de crecimiento transformador- β ; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

Esquema tomado y traducido de: Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. Vol. 13, International Journal of COPD. 2018.

Por lo general en la EPOC tenemos una **reacción inflamatoria de tipo 2** desencadenada por la acción tóxica del humo de tabaco en la que se ven implicados sobre todo neutrófilos, macrófagos pulmonares y linfocitos T y B. (11) A ellos se le sumarían toras células como son los eosinófilos, mastocitos y basófilos. (27) Esta reacción inflamatoria provoca sobre todo la producción de interleukinas de tipos IL-4, IL5 e IL-13. (27) Es importante también el papel de los linfocitos T-helper productores de IL-17A, potencialmente muy implicada en el proceso de producción de enfisema. (15,27)

3.3 Endotipos y biomarcadores

Recientemente ha surgido una clasificación para los pacientes con EPOC que se basa en su distribución en grupos dependiendo de sus características fenotípicas y los procesos biológicos que subyacen tras ellas. (26) Estos grupos se denominan **endotipos**, y pueden definirse según una serie de marcadores, normalmente sanguíneos, que nos ayudan a definir los pacientes que pertenecerán a cada uno de ellos.(27)

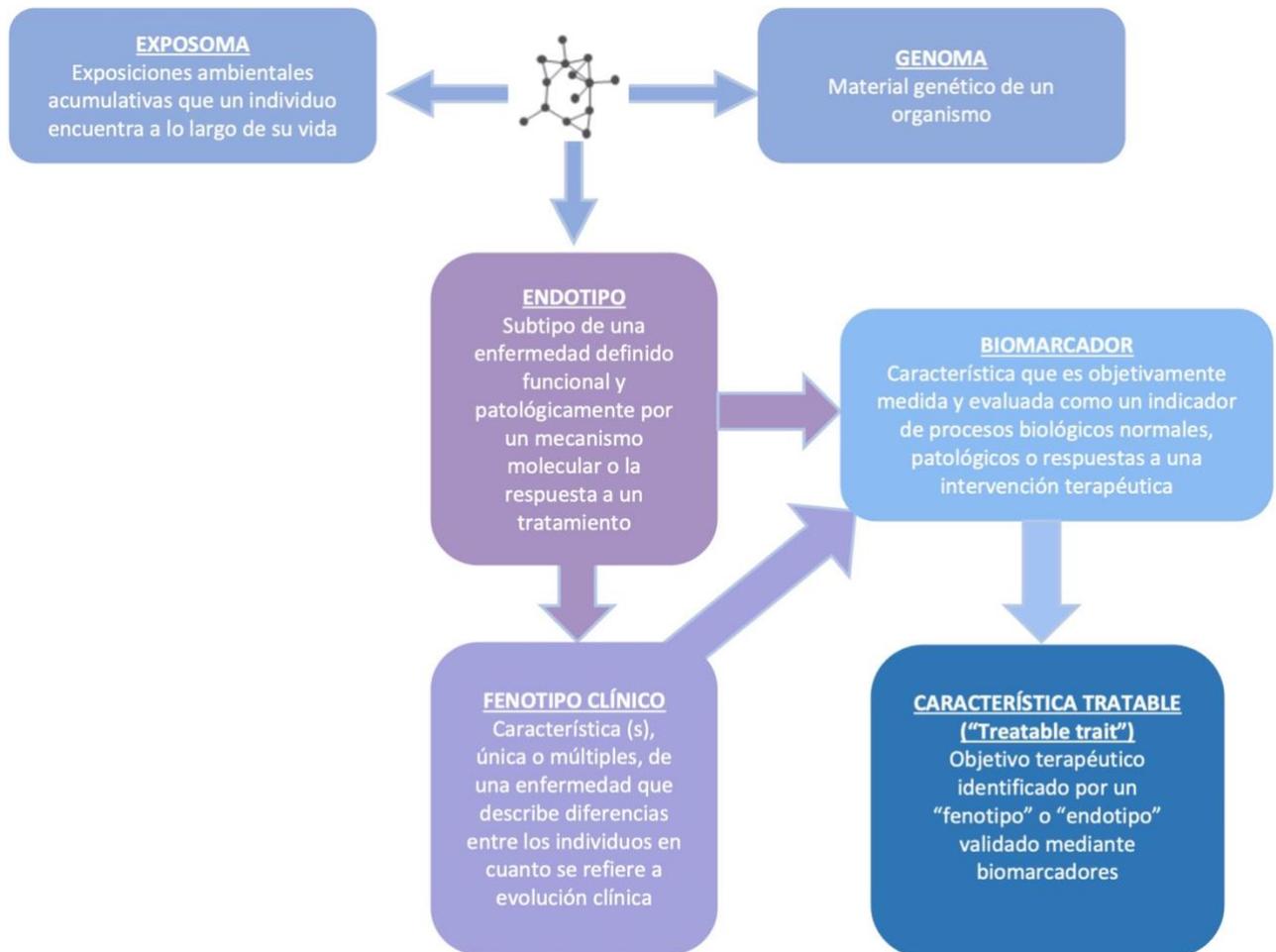


Figura 5: esquema del surgimiento de los endotipos a partir de la influencia del genoma y el exposoma sobre el organismo mediante la identificación de biomarcadores.

Esquema tomado y traducido de: David B, Bafadhel M, Koenderman L, de Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: From an inflammatory marker to a treatable trait. Vol. 76, Thorax. BMJ Publishing Group; 2021. p. 188–95.

Los dos endotipos que mejor definidos están actualmente y más estudiados son los pacientes con **déficit de alfa-1-antitripsina** y los pacientes con alto recuento de **eosinófilos** en plasma. (27) Las características de cada grupo concreto de pacientes nos ayudará a establecer una terapia más dirigida, específica y adecuada para obtener mejores resultados clínicos. (26,27) En este caso en concreto, con el hemograma, nos ayudaremos sobre todo de los niveles de eosinófilos y buscaremos otros potenciales biomarcadores que puedan aportarnos nuevas vías de mejora en el tratamiento de la EPOC.

Dado que uno de los síntomas clave en la EPOC es la expectoración, en el esputo ya se han encontrado diversos marcadores que pueden servir para clasificar los pacientes y dirigir la terapia, por ejemplo, analizando la expresión de genes como el MUC5B y su influencia en la predominancia de los distintos tipos celulares en el esputo. (31) Sin embargo, a nivel de práctica clínica, la obtención de un esputo de calidad es difícil y sería más útil y costo-efectivo disponer de biomarcadores que en una simple analítica sanguínea nos permitan conseguir el mismo objetivo.

Otro concepto que ha surgido en los últimos años y que puede ser aún más útil que la subdivisión en endotipos son los “treatable traits” o “características tratables”. (27)

3.4 ¿Qué es el hemograma?

El hemograma consiste en una prueba de laboratorio que nos aporta un recuento de las distintas **poblaciones celulares sanguíneas** y otras medidas asociadas a estas que nos pueden ayudar a interpretar mejor el estado clínico de nuestro paciente. (32)

La EPOC al tratarse de una enfermedad inflamatoria crónica, básicamente elevará los parámetros inflamatorios en el hemograma. (11,32) Nos encontraremos alteraciones inespecíficas, como pueden ser la anemia típica de enfermedades crónicas o leucocitosis (32), así como otras alteraciones que nos pueden ayudar a establecer lo que denominaremos “características tratables” o “**treatable traits**”, como puede ser la eosinofilia. (26)

En el caso de la EPOC, en la que como ya hemos explicado las agudizaciones son parte del día a día de los pacientes, obtener un marcador precoz en el análisis de sangre que nos pueda guiar sobre qué tratamiento le beneficiará más o qué probabilidad de exacerbación tiene es muy importante. Se ha estimado que alrededor de un 70% de los pacientes con EPOC presentan al menos un marcador inflamatorio elevado en sangre. (33).

Es por esto que analizaremos qué función puede tener el hemograma en esta enfermedad, ya que es un proceso rutinario en el entorno hospitalario, con técnicas cada vez más punteras y que nos puede permitir de una manera **fácil y rápida** orientar el cuadro al que se enfrente nuestro paciente.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es definir el papel del hemograma como prueba complementaria en la evaluación del paciente con EPOC mediante la revisión bibliográfica de la literatura. Como se ha expuesto anteriormente, cada vez se necesitan más marcadores que nos permitan, no solo diagnosticar una enfermedad, si no que además es muy útil encontrar parámetros que nos indiquen como puede evolucionar una patología, su tratamiento o sus agudizaciones.

Con lo cual, en esta revisión se analizarán las siguientes premisas:

1. Alteraciones en el número de eosinófilos: marcadores de reagudizaciones y papel como predictores pronósticos del tratamiento.
2. Basófilos: papel en la patogenia y las reagudizaciones, así como posibles implicaciones en la elección de tratamiento.
3. Papel predictivo e implicación en el manejo de distintas ratios entre células sanguíneas:
 - Ratio eosinófilo/basófilo (EBR)
 - Ratio linfocito/neutrófilo (NLR)
 - Ratio plaquetas/linfocitos (PLR)
4. Combinación de estos índices analíticos como predictores en el curso de la enfermedad.
5. Valoración de otros índices menos estudiados como biomarcadores en la EPOC.

5. METODOLOGÍA

En esta revisión fueron analizados 68 artículos recientes, desde el año 2011 al año 2022, con resultados en distintos análisis clínicos sobre los parámetros a estudiar, en este caso, las alteraciones en los niveles de las distintas células sanguíneas en pacientes con EPOC.

Para ello, la principal fuente de búsqueda ha sido la base de datos web PubMed, así como las páginas online de Elsevier y The New England Journal of Medicine. Además, como fuente principal de información sobre la propia enfermedad a estudio se utilizaron las guías GOLD para EPOC más actualizadas (2021).

Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda fueron “COPD” combinada con “blood count”, “haemogram” “blood analysis”, “eosinophils”, “basophils”, “neutrophils”, “neutrophil lymphocyte ratio”, “eosinophil basophil ratio”, “red cell index”, “biomarkers”, “hdl lymphocyte ratio”.

6. DISCUSIÓN

En este apartado se analizará la información respecto a cada marcador relacionado con el hemograma que se ha encontrado y las implicaciones que puede tener sobre el manejo de la EPOC.

6.1 Eosinófilos

Dentro del hemograma, los eosinófilos con el biomarcador más utilizado en la EPOC, definiendo su propio endotipo y estando relacionados con la mayor frecuencia de exacerbaciones, (27) así como con la respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Estas células las podemos encontrar en un número aumentado en aproximadamente un **25% de los pacientes** con EPOC. (34) Sin embargo, como analizaremos a continuación, no solo los niveles altos de eosinófilos tienen implicaciones en el manejo de la EPOC, si no que también porcentajes bajos de eosinofilia en sangre periférica pueden suponer un peor pronóstico en pacientes hospitalizados con episodios agudos de exacerbación. (35)

Factores que afectan los niveles de eosinófilos en sangre periférica

Los niveles normales de eosinófilos en sangre en personas sanas son muy bajos, y en general se encuentran aumentados en personas con historia de atopia, alergias o infecciones parasitarias. (29) Además, suelen estar relacionados a su vez con los niveles de eosinófilos en esputo. (29)

Sin embargo, el número de eosinófilos presentes en sangre pueden variar mucho dependiendo de la comorbilidad o algunas características del paciente. (36) Algunos de los factores que pueden elevar los niveles de eosinofilia, además, de forma aditiva entre ellos, son: jóvenes no adultos, obesidad, tabaquismo, asma, síndrome metabólico o ser varón. (36)

En el momento agudo de exacerbación, hay mucha variabilidad en los niveles de eosinofilia que presentan los pacientes. (37) Por ejemplo, en este estudio de Zhang Y. et al, un 31,5% de los pacientes hospitalizados con exacerbación de EPOC presentó eosinofilia >150 células/ μL , mientras que otros estudios presentan cifras mucho más altas. (37)

Por lo tanto, aunque en las guías GOLD se indica que el nivel de eosinofilia a partir del cual los pacientes se pueden beneficiar de corticoterapia sería >300 células/ μL (1), será importante tener en cuenta estas elevaciones a la hora de analizar el hemograma, especialmente en gente más joven y varones. (36) En otros estudios, por otra parte, se ha identificado el nivel de corte óptimo de eosinófilos como predictor de exacerbaciones 340 células/ μL . (29)

Los niveles de eosinófilos en sangre periférica pueden verse afectados también por las distintas terapias usadas para la EPOC, destacando la corticoterapia sistémica. (29) Esta disminución de niveles no se produce en la corticoterapia inhalada, aunque se ha demostrado menor tasa de exacerbación y mejoría sintomática. (29)

Papel de los eosinófilos en las exacerbaciones

Como ya se ha mencionado anteriormente, los eosinófilos clásicamente han supuesto el marcador **predictor de exacerbaciones** en la EPOC. (34) Los niveles de eosinófilos, incluso en enfermedad estable, nos pueden indicar un mayor riesgo de descompensación. (29) Las exacerbaciones en sí mismas son un marcador pronóstico de la enfermedad, implicando a largo plazo una mayor mortalidad. (35)

A pesar de que se asume el papel de los eosinófilos en el curso de la enfermedad, también existen estudios que no encuentran relación entre la eosinofilia que presentan los pacientes y la tasa de admisión en el hospital por exacerbaciones. (35) Actualmente, el mejor predictor de exacerbación del que disponemos es la historia anterior de exacerbación. (29)

A pesar de que los eosinófilos altos en sangre suponen un mayor riesgo de exacerbación, se ha visto que aquellos pacientes con mayores niveles de eosinófilos responden mejor al tratamiento, y por tanto suelen tener **menor duración en la hospitalización**, probablemente debido a las salidas terapéuticas que analizaremos a continuación. (34)

Por otra parte, se ha observado que en los pacientes con **recuento bajo de eosinófilos** la colonización por *Haemophilus influenzae* no tipificable es mayor, probablemente debido a los bajos niveles de producción de IgA específica contra este microorganismo. (38)

Eosinofilia y tratamiento con corticoides

El tratamiento usado por excelencia en el paciente EPOC con eosinofilia son los glucocorticoides, pudiendo usarse estos tanto para prevenir como para paliar las exacerbaciones. (1) Además, varían las presentaciones, pudiendo usarse corticoides bien orales o inhalados. (29,34)

- **Corticoides orales:** muy útiles en el **manejo agudo** de las exacerbaciones, especialmente, la prednisolona. (1,29,39) Se ha demostrado que la estancia en el hospital de pacientes exacerbadores con **eosinofilia >2%** que toman corticoides por vía oral es menor que en aquellos que no la toman. (29). Así pues, en otros estudios, se ha observado también que los pacientes con niveles de eosinófilos ≥ 200 células/ μL tratados con prednisolona de forma aguda pasaban menos tiempo en el hospital que aquellos exacerbadores sin eosinofilia. (29)

- **Corticoides inhalados:** por su parte, esta terapia es muy útil para **prevenir** las exacerbaciones. (29) Mientras que los corticoides sistémicos se usan en pacientes que se encuentran en un episodio agudo, la terapia inhalada tiende más a usarse como prevención de síntomas en pacientes que exacerbaban frecuentemente. (39) Es frecuente en este caso la adición de fluticasona al tratamiento de mantenimiento con LABA/LAMA. (1,29) Algunos estudios demuestran un mayor beneficio de este tratamiento cuanto mayor es la eosinofilia en pacientes con historia de **exacerbaciones moderadas-severas**, llegando a reducirse en un 42% en pacientes con $\geq 6\%$ de eosinofilia. (29)

El uso de **triple terapia inhalada** (incluyendo budesonida, glicopirrolato y formoterol) también ha demostrado beneficios frente a la terapia doble con corticoide asociado a LABA/LAMA, en pacientes con EPOC moderado-severo reduciendo los episodios de exacerbación y mejorando la calidad de vida general de los pacientes. (40)

Uno de los riesgos que debemos asumir con la corticoterapia inhalada es el incremento en el riesgo de infecciones respiratorias, dentro de las que se incluyen las infecciones de vía alta, neumonía, infecciones por micobacterias y candidiasis orofaríngea. (41)

A pesar de la gran eficacia que tienen los corticoides en estos pacientes que presentan números de eosinófilos altos, su uso en pacientes con **recuento bajo** debe ser **bajo precaución**, ya que se ha visto que en los individuos con bajos niveles de eosinofilia puede incluso conducir a un mayor riesgo de neumonía futura. (38)

Otras terapias dirigidas para EPOC eosinofílico

Aunque el tratamiento más usado y destacado en pacientes de endotipo eosinofílico, también se ha estudiado la terapia con otros fármacos.

- **Inhibidores de la vía IL-5:** se ha estudiado mucho el papel de IL-5 en la diferenciación de los eosinófilos, en concreto en la eosinofilia de origen no alérgico. (34,42) Es por ello que está bajo estudio también el uso de medicamentos como el **mepolizumab y reslizumab**, dirigidos a IL-5, evitando su unión con el eosinófilo, o **benralizumab**, antagonista de receptor α de IL-5. (42) Estos estudios se han realizado esencialmente en pacientes con exacerbaciones frecuentes. (29,43)

Mientras que algunos estudios han revelado datos esperanzadores respecto al benralizumab, demostrando una discreta respuesta en cuanto a mejora de función pulmonar en pacientes con muy altos niveles de eosinofilia (>300 células/mL), este medicamento no ha demostrado una disminución en la tasa de exacerbación y aún no se ha aprobado. (27,29,43) Así también, mepolizumab fue aprobado para pacientes con perfil eosinofílico en asma, pero aún no ha demostrado eficacia en pacientes con EPOC. (29)

Uno de los obstáculos que se puede estar interponiendo en estos estudios es el nivel de corte de eosinófilos, que como se ha mencionado anteriormente, puede ser demasiado bajo en algunos de estos pacientes que, de base, por sus características intrínsecas, tienden a tener un mayor número de eosinófilos en sangre. (36,43) Dada la variabilidad de respuesta entre los pacientes, se han estudiado marcadores genéticos que puedan ser usados para predecir la respuesta del paciente, sin haberse hallado ninguna variante significativa. (44)

- **Inhibidores del receptor α de IL-4:** por ejemplo, **dupilumab**. (34) IL-4 interviene en las vías de señalización encargadas de la activación de eosinófilos tanto en la EPOC en pacientes con **endotipo alérgico**, así como en el asma. (42) Este fármaco ya está aprobado para pacientes con asma no estable, pero aún se encuentra bajo estudio para la EPOC moderada-severa con eosinofilia (estudio BOREAS). (42)
- **Inhibidores de IL-13 (tralokinumab):** al igual que IL-4, IL-13 participa en estas vías de activación eosinofílica, con lo cual su inhibición directa podría ser útil también en este tipo de pacientes. (42) De la misma forma, está aún bajo estudio en asma y ni siquiera siendo probado en pacientes con EPOC. (42) En concreto, IL-13 es producida por el propio eosinófilo siendo responsable de, entre otros, la **hipersecreción de moco** en la vía aérea o la aparición de **fibrosis** (45), así como de la activación de otros eosinófilos.(46) Por otra parte, hay estudios que objetivan el papel de IL-13 en la **disfunción muscular** que presentan típicamente los pacientes con EPOC. (47)
- **Anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab):** la IgE está muy implicada también en la patogenia tanto del asma como de la EPOC, uniéndose a la superficie tanto de eosinófilos como de mastocitos y basófilos produciendo su activación. (42) La elevación en suero de IgE, especialmente en hombres, es un factor de mayor riesgo de exacerbación, así como de un deterioro de la función pulmonar más rápido y severo. (48,49) A pesar de compartir un **rasgo tratable** como es la eosinofilia, el asma y la EPOC no comparten los mecanismos biológicos y genéticos que subyacen a este aumento celular, con lo cual, puede que a la hora de estudiar terapias dirigidas hacia esta alteración no funcionen igual en ambas enfermedades. (49)

Esta terapia puede ser especialmente interesante en el **síndrome “overlap”** entre **asma y EPOC**, ya que mucho de estos pacientes por la propia fisiopatología de la enfermedad presentarán niveles elevados tanto de eosinófilos como de IgE. (50) Aunque ya está aprobado para pacientes con asma no controlados con corticoterapia, aún no se está estudiando en pacientes diagnóstico de EPOC.(50)

Sin embargo, su efectividad en los síndromes “overlap” de asma y EPOC según el estudio PROSPERO es esperanzadora, ofreciendo una mejoría en estos pacientes similar a la de aquellos con asma sin patología tipo EPOC. (50)

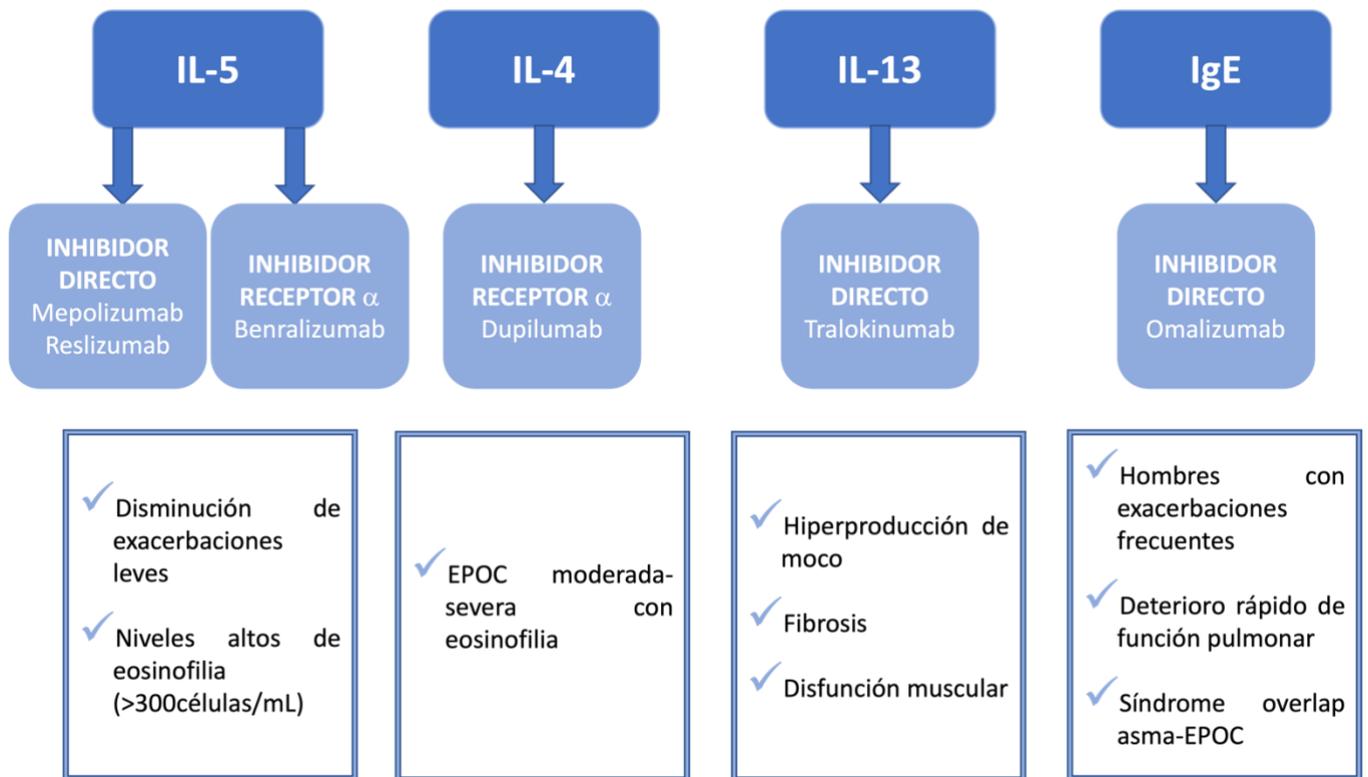


Figura 6: tabla resumen de los potenciales beneficios de la terapia dirigida en la vía de activación de eosinófilos en EPOC.

6.2 Basófilos

Los basófilos en sangre, muchas veces en conjunto con los eosinófilos, se encuentran elevados en muchos de los pacientes con **exacerbaciones moderadas-severas** e incluso en pacientes con fenotipos más leves de EPOC. (51)

Papel de los basófilos en la fisiopatología de la EPOC

Los basófilos son otras de las células principales implicadas en la respuesta inflamatoria tipo Th2. (52) Este tipo de respuesta, como comentamos anteriormente, se activa ante infecciones parasitarias y enfermedades de tipo alérgico, como el asma, principalmente. (53)

Su activación deriva en la producción de **IL-4**, muy implicada en la fisiopatología de la formación del enfisema en la EPOC. (53) Otra de las vías que se ha visto implicada en la activación de los basófilos, al igual que en la eosinofilia, es la vía de IL-5, demostrando la expresión en la superficie de basófilos del receptor α de IL-5. (52)

Así también, los basófilos contienen unos gránulos en cuyo interior se encuentra la **histamina**, otro agente pro-inflamatorio, cuya elevación se ha visto directamente

relacionada con el detrimento de la función respiratoria en pacientes EPOC **fumadores**. (54) La histamina es un producto derivado del metabolismo de la histidina, un aminoácido esencial, cuyos niveles en sangre, junto a otros aminoácidos esenciales, se han observado más elevados en pacientes con menor grado de enfisema y menor grado de disfunción muscular respiratoria. (54)

Implicaciones del aumento de basófilos en el tratamiento de la EPOC

La alta producción de histamina por parte de los basófilos produce una disrupción en la proporción de histidina/histamina, inclinando la balanza hacia un estado más pro-inflamatorio. (54) Esto nos puede servir, en este tipo de pacientes con altos niveles de basofilia, para implantar **suplementación con aminoácidos esenciales**, como pueden ser la histidina o la creatina, que mejoran el estado inflamatorio del paciente y que ya han sido probados en otras enfermedades que cursan con sobreinflamación. (54)

Por otra parte, la implicación de receptor α de IL-5, puede aportarnos otra vía de tratamiento mediante el uso del **benralizumab**, aunque como ya hemos visto, este medicamento aún está bajo estudio en la EPOC. (55) De la misma forma, sería interesante el estudio de los anticuerpos monoclonales anti-receptor α **IL-4 (dupilumab)** y **anti-IL-13 (tralokinumab)**, interleukinas implicadas en la activación de basófilos en la respuesta inflamatoria Th2. (55)

6.3 Ratio eosinófilo/basófilo (EBR)

Ya se ha analizado el papel tanto de los eosinófilos como de los basófilos. Uniendo estos dos parámetros, podemos obtener otra herramienta que os puede servir en la valoración del **estado inflamatorio** del paciente, que es la ratio eosinófilo/basófilo (EBR).

La eosinofilia puede indicar una mejor evolución del paciente por los distintos tratamientos de los que disponemos, suponiendo un marcador de buen pronóstico de la enfermedad, mientras que los basófilos nos indican un estado pro-inflamatorio de mayor severidad en el paciente. (56)

En el estudio de Núñez A. et Al, se observó una correlación entre **niveles más altos de EBR y mayor tasa de supervivencia** de los pacientes, así como un menor número de exacerbaciones. (56)

6.4 Ratio neutrófilo/linfocito (NLR)

La inflamación típica en la EPOC es de tipo **neutrofílico**, aumentando en sangre este tipo celular y pudiendo presentarse combinado con pacientes con predominio de inflamación tipo II (eosinofílica). (34) La respuesta fisiológica de los leucocitos circulantes ante factores que provocan daño en la vía aérea supone un aumento de los neutrófilos con disminución de la proporción de linfocitos. (33)

El papel de los neutrófilos, concretamente en la EPOC, podría estar relacionado con alteraciones en la migración, granulación o producción de especies reactivas de oxígeno

por parte de estos que impliquen un aumento de este tipo de inflamación en el parénquima pulmonar. (34)

En el hemograma, podemos medir de manera fácil, rápida, eficaz y barata el número de neutrófilos en sangre periférica del paciente. (57)

Para comparar este nivel de inflamación con los niveles de inmunidad del paciente usamos la **ratio neutrófilo/linfocito (NLR)**. (46) El incremento en el NLR suele estar asociado a un aumento de la proteína C reactiva (PCR), otro marcador importante de inflamación. (57) El NLR nos puede servir para reflejar el nivel de inflamación como alternativa a la PCR, ya que no solo es esta más costosa y difícil de analizar en analíticas básicas de sangre, si no que el NLR puede llegar a ser **más preciso** que esta y otros índices inflamatorios tradicionales. (58) También se ha observado una correlación positiva con otros marcadores como la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG) o la leucocitosis. (33)

De hecho, este marcador ya tiene un uso extendido en varias enfermedades con características inflamatorias como lupus eritematoso sistémico, fibrosis quística, insuficiencia renal crónica, apendicitis o enfermedad coronaria, correlacionándose su aumento con peor evolución del paciente. (59)

Implicación de NLR en la EPOC

El aumento en esta ratio se da en gran parte de los pacientes en los episodios de exacerbación, pero es especialmente marcado en aquellos pacientes con **endotipo no-eosinofílico** (tienen valores unas 2 veces mayores que en los pacientes con EPOC eosinofílico). (57)

En general, el aumento de predominante de neutrófilos indica una exacerbación severa y de etiología probablemente **bacteriana**. (60) Esto se debe a que, en estos pacientes, como ya se ha mencionado, puede haber una alteración en la actividad de los neutrófilos que dificulta la eliminación bacteriana, aunque su migración a los tejidos se encuentre aumentada. (33)

Por otra parte, lo podemos usar también en aquellos pacientes con predominio de aumento neutrofílico, sin elevación de eosinófilos, en los que la PCR está muy alta y NLR está no muy elevado para **reconsiderar la etiología viral por encima de la bacteriana**, y limitar el uso de antibióticos y corticoides. (60)

La elevación de NLR no solo se ha correlacionado con **mayor riesgo de exacerbación**, si no también con un mayor riesgo de **mortalidad** a 28 días en pacientes en episodios agudos de descompensación. (59) En cuanto a la **mortalidad a largo plazo**, también se ha observado un aumento en la mortalidad de pacientes con NLR elevado, multiplicándose entre 2 y 4 veces tras la exacerbación. (33)

Por otra parte, el NLR se ha estudiado como un marcador predictor de **hipertensión pulmonar**, una complicación a largo plazo muy severa de la EPOC. (61) El uso de este

marcador sería especialmente interesante en hospitales de menor nivel que no disponen de las infraestructuras necesaria para un estudio más complejo. (61)

Clínicamente, en los pacientes con NLR más elevados también se ha observado empeoramiento de los **síntomas**, lo cual se ve reflejado en una disminución tanto de FEV₁ como de la puntuación en la escala mMRC. (33) Así bien, también se ha observado en otros estudios un empeoramiento del índice BODE (integración del índice de masa corporal) y el test de distancia andada en 6 minutos. (62)

Aplicación de NLR en el tratamiento de las exacerbaciones en EPOC

El corte para considerar exacerbación de tipo bacteriana, y por lo tanto para el uso de antibiótico, que se estableció en algunos estudios previos fue un NLR >3,54. (60) Sin embargo, hay diferencias significativas entre los niveles en la ratio dependiendo de dónde se encuentre el paciente (ambulatorio, servicio de urgencias o UCI). (60) De esta forma, niveles más altos de NLR nos podrían indicar el manejo que debemos tener con el paciente; por ejemplo, como proponen Aksoy E. et Al en su estudio:

- NLR 3,5-4 → seguimiento ambulatorio del paciente
- NLR 6,5-7 → hospitalización en servicio de urgencias bajo vigilancia
- NLR 13-14 → ingreso en UCI (60)

En la siguiente figura (*Figura 7*) se representa una propuesta de algoritmo para el tratamiento de las exacerbaciones dependiendo del tipo celular predominante, sugerido por el mismo grupo de trabajo de Aksoy E. et Al. (60)

Por otra parte, el uso de glucocorticoides en pacientes con alto recuento de neutrófilos no ha sido demostrado. (29) Esto puede ser responsable en parte de la peor evolución de estos pacientes en comparación con aquellos con niveles altos de eosinofilia, en los que esta terapia es, como ya se ha comentado, muy eficaz. (57)

En conclusión, este índice es una herramienta que podría ser aplicada a la práctica clínica rutinaria, ya que no solo es poco costoso, sino que también es fácil de llevar a cabo. A pesar de esto, es preciso establecer unos rangos de normalidad en esta ratio antes de ponerlo en práctica clínica. Además, sería interesante, como veremos más adelante, estudiar la asociación de este a otros índices para componer una herramienta más compleja para evaluar el riesgo de exacerbación.

Su uso sería de especial interés tanto para identificar pacientes con alto riesgo de exacerbación, así como para evaluar la remisión del proceso agudo durante la propia exacerbación. (33)

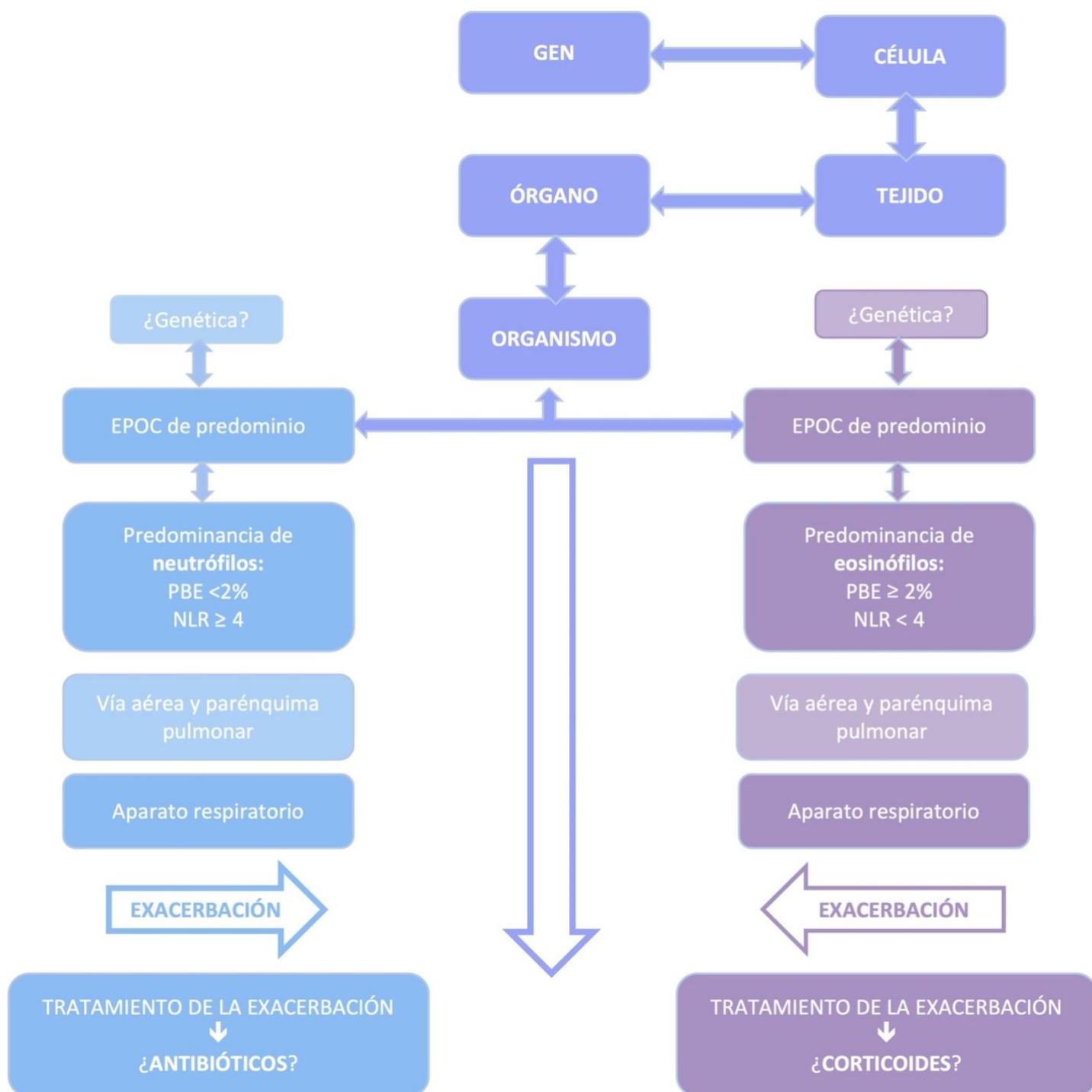


Figura 7: ejemplo de algoritmo basado en predominio eosinofílico o neutrofílico fijándonos en las cifras de PBE (eosinófilos en sangre periférica) y NLR (ratio neutrófilo/linfocito). Esquema traducido y tomado de: Aksoy E, Karakurt Z, Gungor S, Ocakli B, Ozmen İ, Yildirim E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *International Journal of COPD*. 2018;13:2721–30.

6.5 Ratio plaquetas/linfocitos (PLR)

La **activación plaquetaria** en los pacientes con EPOC es importante, en parte debido al estado parcial de **hipoxemia** en el que se encuentran. (63) En estos episodios agudos en los que disminuye la presión parcial de oxígeno (PaO₂) la vida media de las plaquetas se reduce, mientras que su tamaño aumenta. (63) El papel de las plaquetas no solo es clave en enfermedades inflamatorias, si no también en **complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas**. (64)

Al igual que en el NLR, la relación entre el número de linfocitos, en este caso, con las plaquetas, nos puede ayudar a describir el **estado inflamatorio** del paciente. (63) La ratio entre el número de plaquetas y linfocitos (**PLR**) puede ser una herramienta que nos ayude en especial a valorar la inflamación de base que tiene un paciente estable. (62)

Utilidad de PLR en la EPOC

Además, es un marcador muy útil para la **predicción de las exacerbaciones**, especialmente, como se analizará más tarde, en combinación con otros índices inflamatorios en el hemograma. (63) Un mayor valor de PLR indica, por tanto, también, una **peor evolución** del paciente. (62)

Es importante también el papel que podría tener el PLR en pacientes que sufren una EPOC y a su vez un proceso neoplásico, ya que la sensibilidad que tiene a la hora de predecir eventos trombóticos relacionados con el proceso oncológico es mayor que la de NLR. (65)

De la misma forma que el NLR, pero en menor medida, el PLR nos podría servir para predecir el riesgo de desarrollo de **hipertensión pulmonar**. (61)

6.6 Ratio linfocitos/lipoproteínas de alta densidad (LHR) – combinación del hemograma con otras pruebas

La activación linfocitaria en la EPOC nos aporta un dato muy útil para analizar en el hemograma, especialmente, como ya hemos visto, comparándolo con otros parámetros analíticos del paciente.

Las lipoproteínas de alta densidad (**HDL**) son conocidas por su efecto protector a nivel cardiovascular. (66,67) En los pacientes con EPOC los niveles de HDL se han visto **disminuidos** en comparación con los niveles en pacientes sanos. (66,67)

Sin embargo, hay un porcentaje de los pacientes EPOC en los que podemos encontrar niveles de colesterol-HDL incluso elevados, dado que estas lipoproteínas se vuelven **disfuncionales**, perdiendo sus propiedades protectoras en pacientes con enfisema severo establecido. (66,67)

Al igual que en otras ratios que hemos analizado anteriormente, lo que vamos a valorar es el estado inflamatorio del paciente: en este caso, un **índice elevado supone un menor**

riesgo de exacerbación, ya que la linfocitosis nos indica una buena defensa del sistema inmune del paciente frente a los posibles patógenos. (66)

El papel de las HDL en la EPOC no está tan bien definido, y se han mostrado resultados contradictorios en distintos estudios. Esto se puede deber en parte a la acción dual pro y anti-inflamatoria de estas moléculas. (66) Se teoriza que podría producirse un viraje disfuncional de estas moléculas en aquellos pacientes con una activación inflamatoria sostenida y con exacerbaciones frecuentes. (66)

En concreto, se ha demostrado que niveles mayores de LHR se relacionan con mejores porcentajes de FEV₁, así como con puntuaciones más bajas en el índice BODE (índice de integración de IMC), lo cual se traduce en **mejor estado funcional** del paciente. (66)

Al igual que en algunos de los índices analizados anteriormente, los estudios disponibles son escasos y deberían extenderse, ya que es una forma barata y rápida de evaluar en pacientes EPOC el riesgo de empeoramiento clínico.

6.7 Otros marcadores a destacar

- **Ratio monocito/HDL (MHR):** estrechamente relacionado con LHR. Las razones del uso de este índice son las mismas que en LHR: indica un mejor estado anti-inflamatorio. (67) Además, este índice se usa para medir riesgo **cardiovascular**, siendo de uso extendido en otras enfermedades.(67) Se ha encontrado una correlación entre MHR más elevados y mayor riesgo de evento cardiovascular (especialmente de naturaleza aterosclerótica) en pacientes EPOC, aunque su estudio es aún escaso y, dada su potencial utilidad, debería ser más extenso. (67)
- **Amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) y plaquetaria (PDW):** la amplitud de distribución se refiere al grado de anisocitosis, es decir, a las diferencias de tamaño entre las distintas células de una misma estirpe. (62)

Por una parte, la **RDW** (o sus siglas en castellano, ADE) es un parámetro que se usa en muchas de las enfermedades crónicas de naturaleza inflamatoria, y nos indica un cierto grado de malnutrición en el paciente. (62) Los pacientes con EPOC, muchas veces, desarrollan un cierto grado de malnutrición. (66) Los aumentos en RDW se han observado en la EPOC en casos más severos y con peor función pulmonar. (62)

En cuanto al **PDW**, su papel en la EPOC se relaciona más con el aumento de eventos trombóticos con el estado pro-inflamatorio en estadios más graves de la enfermedad. (62)

En conclusión, ambos, tanto el RDW como el PDW están asociados a mayor gravedad en la EPOC, pudiendo utilizarse como biomarcadores de inflamación en casos más severos de la enfermedad.

- **Volumen plaquetario medio (MPV):** en relación con el PDW, otra de las mediciones que se suele realizar en el hemograma y de las cual nos podemos servir es el volumen plaquetario medio. (62) En **activación inflamatoria**, y por

tanto, plaquetaria, el MPV aumenta; en EPOC, se pone en evidencia este aumento especialmente durante las exacerbaciones. (62)

- **Índice de glóbulos rojos (*red cell index*, RCI):** se trata de un nuevo biomarcador que se encuentra bajo estudio, se calcula como: $(\text{Total de glóbulos rojos} \times \text{hemoglobina}) / (\text{total de plaquetas} \times \text{linfocitos})$. (64) Teóricamente, este índice es un podría usarse como predictor del **deterioro funcional** en los pacientes (a mayor RCI, menor función pulmonar), y en el estudio llevado a cabo por Huang Y. et Al, ha demostrado ser un predictor más preciso de gravedad en la EPOC que NLR, PLR y RDW. (64)

En cuanto a otros parámetros asociados a este índice, se ha observado que los pacientes EPOC presentan más frecuentemente **anemia** de proceso crónico, que además asocia mayor mortalidad en pacientes que sufren exacerbaciones. (64)

6.8 Combinación de índices

Si bien como ya hemos analizado por separado, los distintos índices son útiles para predecir tanto el riesgo de exacerbación, como el pronóstico general o la mortalidad en la EPOC, el uso óptimo de estos se ha visto que se da cuando se combinan entre ellos. (63)

El marcador que independientemente tiene mayor valor pronóstico en cuanto a exacerbaciones en comparación con el resto sería **PLR**. (63) Sin embargo, la información que nos aporta en cuanto a la activación plaquetaria en combinación con otros índices plaquetarios o del hemograma en general es mucho más amplia. (63)

- **PLT/RDW:** la combinación en ratio del recuento total de plaquetas con la amplitud de distribución eritrocitaria puede suponer un buen predictor de infección en concreto bacteriana y más específicamente de **bacteriemia/sepsis**. (63)
- **PLT/MPV:** la relación entre el número de plaquetas y el tamaño medio de estas está íntimamente relacionado con las **exacerbaciones leves**, aportándonos información sobre la activación plaquetaria. (63)
- **Índice de inflamación inmune sistémica (SII):** se trata de un índice que se compone de $(\text{número de plaquetas} \times \text{número de neutrófilos}) / \text{número de linfocitos}$. (63)
- **Índice de respuesta inflamatoria sistémica (SIRI):** muy similar al SII, en este caso calculado como $(\text{número de monocitos} \times \text{número de neutrófilos}) / \text{número de linfocitos}$. (63) En este caso se valora más la respuesta exagerada inflamatoria que se da en los pacientes con EPOC que la propia inflamación. (63)

Estos dos últimos índices, tanto **SII como SIRI**, nos ayudan a comprender el estado de equilibrio inflamatorio en el que se encuentra nuestro paciente. (63) Ambos de relacionando positivamente con el **riesgo de exacerbación**, aunque es

cierto que SII predice las exacerbaciones teniendo en cuenta las características diferenciales individuales y siendo más fiable que SIRI. (63)

Por otra parte, se ha observado una asociación entre **SII y sarcopenia** en pacientes **ancianos** con EPOC, siendo ambos, por separado y en conjunto, marcadores de riesgo elevado de mortalidad. (68)

MARCADOR ELEVADO EN HEMOGRAMA	Riesgo de exacerbación	Duración de hospitalización	Respuesta a corticoides	Supervivencia	Mortalidad	Sintomatología	Calidad de vida	Riesgo cardiovascular	Riesgo de sarcopenia	Riesgo de infección bacteriana
EOSINÓFILOS	↑	↓	↑	↑	↑	-	-	-	-	-
BASÓFILOS	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EBR	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
NLR	↑	-	-	-	↑	↑	↓	↑	-	↑
PLR	↑	-	-	-	-	↑	-	↑	-	-
LHR	↓	-	-	-	-	-	↑	↑	-	-
MHR	-	-	-	-	-	-	↑	↑	-	-
RDW	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
PDW	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-
MPV	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RCI	-	-	-	-	-	-	↓	↑	-	-
PLT/RDW	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	↑
PLT/MPV	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SII	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIRI	↑	-	-	-	-	-	-	-	↑	-

Figura 8: tabla resumen de los distintos marcadores que se han analizado en la revisión y los parámetros relacionados con la EPOC en los que influyen.
EBR: ratio eosinófilo/basófilo; NLR: ratio neutrófilo/linfocito; PLR: ratio plaquetas/linfocitos; LHR: ratio linfocitos/HDL; MHR: ratio monocito/HDL; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; PDW: amplitud de distribución plaquetaria; MPV: volumen medio plaquetario; RCI: índice eritrocitario; PLT: número de plaquetas; SII: índice de inflamación inmune sistémica; SIRI: índice de respuesta inflamatoria sistémica.

7. CONCLUSIONES

En definitiva, el hemograma nos puede proporcionar muchos datos de forma rápida para caracterizar a nuestro paciente, tanto a la hora de establecer el riesgo de

descompensación como para dirigir su terapia hacia los tratamientos que más le puedan beneficiar.

En primer lugar, en cuanto al **número de eosinófilos** en sangre periférica, es el biomarcador más usado hoy en día, definiendo un endotipo de enfermedad. La eosinofilia se usa actualmente como un predictor de exacerbación y mortalidad a largo plazo, si bien también son un marcador de menor duración de estancia hospitalaria y mejor respuesta a corticoterapia. Las implicaciones de la eosinofilia a la hora de establecer un tratamiento recaen sobre todo en el uso de corticoides, orales en el momento agudo de exacerbación e inhalados como prevención de sintomatología de descompensación. La terapia triple inhalada de LABA + LAMA + corticoide es uno de los tratamientos más novedosos que están consiguiendo mejorías en sintomatología y calidad de vida. Las terapias dirigidas contra la vía de activación de eosinófilos constituyen otro de los campos de investigación, destacando los inhibidores de las vías IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab), que podrían mejorar la sintomatología en aquellos pacientes con niveles muy altos de eosinofilia. Por otra parte, los inhibidores de la activación IL-4 (dupilumab) y de la vía IL-13 (tralokinumab) están aún bajo estudios sin resultados en EPOC. Por último, la terapia anti-IgE (omalizumab), ya usada en asma, ha ofrecido resultados positivos en el síndrome overlap asma-EPOC.

Los **basófilos** nos proporcionan una predicción de exacerbación moderada-severa en pacientes con fenotipos más leves y son especialmente interesantes en pacientes fumadores, indicándonos un estado de activación inflamatoria. Los pacientes con niveles elevados de basofilia podrían beneficiarse de suplementación con aminoácidos esenciales para mejorar este estado proinflamatorio, y podrían mejorar también su situación las terapias dirigidas anti IL-4 e IL-13.

En cuanto al **EBR**, que combina los dos parámetros anteriores, niveles altos significarían mejor tasa de supervivencias debido a la mejor respuesta inflamatoria del paciente.

El **NLR** constituye un marcador muy preciso de inflamación, pudiendo servir como predictor de exacerbación de etiología bacteriana, debido a su correlación con los aumentos de PCR y VSG. Esto nos puede ayudar a dirigir el tratamiento de la exacerbación instaurando tratamiento antibiótico si la sospecha es alta y NLR está elevado. Es un buen marcador también de riesgo de exacerbación general, peor calidad de vida, mortalidad a corto y largo plazo, y de desarrollo de hipertensión pulmonar.

La ratio **PLR** es especialmente interesante como predictor de complicaciones cardiovasculares y peor evolución del paciente, y, al igual que NLR, como marcador de riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar. De forma independiente, es el marcador con mayor valor pronóstico frente a las exacerbaciones.

Tanto **LHR** como **MHR** incluyen la medida de HDL que no se incluye en el hemograma, pero si disponemos de ella junto con el número de linfocitos y monocitos, nos pueden servir para predecir un menor riesgo de exacerbación y mejor estado funcional. Esto se debe a que las HDL en los pacientes EPOC tienden a activarse de forma disfuncional, perdiendo sus características protectoras.

En cuanto a **RDW y PDW**, se asocian a mayor gravedad de la enfermedad y en fenotipos más graves pueden servir como marcadores de inflamación o malnutrición.

También podemos usar **MPV** como marcador de activación inflamatoria y por tanto marcador de exacerbación.

En cuanto a **RCI**, destaca su uso como marcador de deterioro funcional y anemia en pacientes más crónicos. También se ha demostrado en algunos estudios su papel como predictor de exacerbación, siendo más eficaz que los anteriormente mencionados.

Finalmente disponemos de las combinaciones de estos índices. Destacarían **PLT/RDW** como marcador de bacteriemia, **PLT/MPV** como predictor de exacerbación leve, **SIRI** como marcador respuesta inflamatoria exagerada durante las exacerbaciones y **SII**, que se usa como marcador inflamatorio y que podría tener un papel como marcador de sarcopenia y deterioro funcional.

Como conclusión, disponemos de una herramienta muy sencilla, rápida y barata que nos puede aportar muchos datos sobre el paciente en el caso de no disponer de métodos más sofisticados. Serían muy interesante la implantación del hemograma como método primario de evaluación en pacientes EPOC que acuden con sintomatología de exacerbación o incluso en consultas de revisión de estos pacientes, ya que nos pueden orientar el diagnóstico y predecir cuál va a ser la evolución y la actitud que debemos adoptar en cuanto al manejo del paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021. Disponible en: <http://goldcopd.org>.
2. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabaş A, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021 Jun 1;203(11):1353–65.
3. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. Vol. 26, *Respirology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 532–51.
4. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;
5. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017 Sep 1;5(9):691–706.
6. Hurst JR, Siddiqui MK, Singh B, Varghese P, Holmgren U, de Nigris E. A systematic literature review of the humanistic burden of copd. Vol. 16, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 1303–14.
7. Burke H, Wilkinson TMA. Unravelling the mechanisms driving multimorbidity in COPD to develop holistic approaches to patient-centred care. *European Respiratory Review*. 2021 Jun 30;30(160).
8. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 9;373(2):111–22.
9. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition*. Vol. 1, McGraw-Hill Education. 2018.
10. Soriano JB, Polverino F, Cosío BG. What is early COPD and why is it important? *European Respiratory Journal*. 2018 Dec 1;52(6).
11. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. Vol. 13, *International Journal of COPD*. 2018.
12. Martínez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep;375(9):871–8.

13. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016 Mar 15;193(6):662–72.
14. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011 Oct 27;365(17):1567–75.
15. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Sep 26;381(13):1248–56.
16. Hogg JC, Paré PD, Hackett T-L. The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiological Reviews*. 2017 Apr;97(2):529–52.
17. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015 Jun 15;191(12):1384–94.
18. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 138, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2016. p. 16–27.
19. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, de Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respiratory Research*. 2014 Dec 21;15(1):122.
20. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respiratory Research*. 2017 Dec 21;18(1):67.
21. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *European Respiratory Journal*. 2011 Feb 1;37(2):264–72.
22. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD : An analysis of national trends. *Respirology*. 2021 Jan 16;26(1):62–71.
23. Pramono RXA, Bowyer S, Rodriguez-Villegas E. Automatic adventitious respiratory sound analysis: A systematic review. *PLOS ONE*. 2017 May 26;12(5):e0177926.
24. Melbye H, Aviles Solis JC, Jácome C, Pasterkamp H. Inspiratory crackles—early and late—revisited: identifying COPD by crackle characteristics. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021 Mar;8(1):e000852.

25. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1931–40.
26. Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019 Sep 26;381(13):1257–66.
27. Garudadri S, Woodruff PG. Targeting chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Dec 1;15:S234–8.
28. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Aug 20;2019(3).
29. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. Vol. 138, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 21–31.
30. Singh D, D’Urzo AD, Donohue JF, Kerwin EM. Weighing the evidence for pharmacological treatment interventions in mild COPD; a narrative perspective. *Respiratory Research*. 2019 Dec 8;20(1):141.
31. Hu Y, Cheng X, Qiu Z, Chen X. Identification of mucus-associated molecular subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: A latent profile analysis based on MUC5B-associated genes. *Medical Science Monitor*. 2021;27.
32. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Vol. 55, *Turk Pediatri Arsivi*. Kare Publishing; 2020. p. 103–16.
33. Pascual-González Y, López-Sánchez M, Dorca J, Santos S. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: A systematic literature review. Vol. 13, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 3651–62.
34. David B, Bafadhel M, Koenderman L, de Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: From an inflammatory marker to a treatable trait. Vol. 76, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 188–95.
35. Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Calvo-Álvarez U, Doval-Oubiña L, Camba-Matos S, Salgado FJ, et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1152–8.
36. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: Typical values and potential confounders. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
37. Zhang Y, Liang L-R, Zhang S, Lu Y, Chen Y-Y, Shi H-Z, et al. Blood Eosinophilia and Its Stability in Hospitalized COPD Exacerbations are Associated with Lower Risk of

- All-Cause Mortality. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020 May;Volume 15:1123–34.
38. Southworth T, Higham A, Kolsum U, Li J, Scott T, Dungwa J, et al. The relationship between airway immunoglobulin activity and eosinophils in COPD. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2021 Feb 1;25(4):2203–12.
 39. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment response biomarkers in asthma and copd. *Diagnostics*. 2021 Sep 1;11(9).
 40. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 2;383(1):35–48.
 41. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *European Respiratory Journal*. 2018 Dec;52(6):1801219.
 42. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, Nasri A, Fort A, Vachier I, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Research*. 2021 Apr;7(2):00437–2020.
 43. Donovan T, Milan SJ, Wang R, Banchoff E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
 44. Condreay LD, Gao C, Bradford E, Yancey SW, Ghosh S. No genetic associations with mepolizumab efficacy in COPD with peripheral blood eosinophilia. *Respiratory Medicine*. 2019 Aug;155:26–8.
 45. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. *European Respiratory Journal*. 2019 May 1;53(5).
 46. Li T, Gao L, Ma HX, Wei YY, Liu YH, Qin KR, et al. Clinical value of IL-13 and ECP in the serum and sputum of eosinophilic AECOPD patients. *Experimental Biology and Medicine*. 2020 Aug 1;245(14):1290–8.
 47. Balnis J, Korponay TC, Vincent CE, Singer D v, Lacomis D, Geun Lee C, et al. IL13-driven pulmonary emphysema leads to skeletal muscle dysfunction attenuated by endurance exercise [Internet]. 2019. Available from: www.physiology.org/journal/jappl
 48. Lommatzsch M, Speer T, Herr C, Jörres RA, Watz H, Müller A, et al. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD. *Respiratory Research*. 2022 Dec 1;23(1).
 49. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, Soler Artigas M, Thun GA, Bates S, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD

- versus asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Feb 1;75(2):370–80.
50. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Apr;143(4):1629-1633.e2.
 51. Winter NA, Gibson PG, McDonald VM, Fricker M. Sputum gene expression reveals dysregulation of mast cells and basophils in eosinophilic COPD. *International Journal of COPD*. 2021;16:2165–79.
 52. Jogdand P, Siddhuraj P, Mori M, Sanden C, Jönsson J, Walls AF, et al. Eosinophils, basophils, and type 2 immune microenvironments in COPD-affected lung tissue. *European Respiratory Journal*. 2020 Apr 1;55(4).
 53. Shibata S, Miyake K, Tateishi T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Miyazaki Y, et al. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):13057–62.
 54. Diao W, Labaki WW, Han MK, Yeomans L, Sun Y, Smiley Z, et al. Disruption of histidine and energy homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2019;14:2015–25.
 55. Tavares LP, Peh HY, Tan WSD, Pahima H, Maffia P, Tiligada E, et al. Granulocyte-targeted therapies for airway diseases. Vol. 157, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2020.
 56. Nuñez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, et al. Association between routine blood biomarkers and clinical phenotypes and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2020;15:681–90.
 57. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Akturk UA, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *International Journal of COPD*. 2015 Nov 11;10(1):2469–78.
 58. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in copd: Recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review*. 2018 Mar 31;27(147).
 59. Luo Z, Zhang W, Chen L, Xu N. Prognostic value of neutrophil:Lymphocyte and platelet:Lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2839–48.
 60. Aksoy E, Karakurt Z, Gungor S, Ocakli B, Ozmen İ, Yildirim E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in

neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *International Journal of COPD*. 2018;13:2721–30.

61. Zuo H, Xie X, Peng J, Wang L, Zhu R. Predictive Value of Novel Inflammation-Based Biomarkers for Pulmonary Hypertension in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Analytical Cellular Pathology*. 2019;2019.
62. Serdar Kalemci, Fatih Akin, Aydin Sarihan, Cem Sahin, Arife Zeybek, Nigar Yilmaz. Relationship between hematological parameters and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2018 Jan 31;128(3):171–7.
63. Liu X, Ge H, Feng X, Hang J, Zhang F, Jin X, et al. The Combination of Hemogram Indexes to Predict Exacerbation in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Medicine*. 2020 Dec 9;7.
64. Huang Y, Wang J, Shen J, Ma J, Miao X, Ding K, et al. Relationship of red cell index with the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2021;16:825–34.
65. Lim JU, Kang HS, Yeo CD, Kim JS, Park CK, Kim YH, et al. Impact of combined chronic obstructive pulmonary disease status and systemic inflammation on outcome of advanced nscl: Multicenter retrospective cohort study. *International Journal of COPD*. 2020;15:3323–34.
66. Huang Y, Jiang B, Miao X, Ma J, Wang J, Ding K, et al. The relationship of lymphocyte to high-density lipoprotein ratio with pulmonary function in copd. *International Journal of COPD*. 2020;15:3159–69.
67. Yakar H, Kanbay A. Could monocyte level/HDL cholesterol ratio predict cardiovascular diseases in patients with COPD? *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2020 Apr 1;23(4):450–5.
68. Benz E, Wijnant SRA, Trajanoska K, Arinze JT, de Roos EW, de Ridder M, et al. Sarcopenia, systemic immune-inflammation index and all-cause mortality in middle-aged and older people with COPD and asthma: a population-based study. *ERJ Open Research*. 2022 Jan;8(1):00628–2021.

9. AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mi tutor, el Dr. Carlos Amado, por la paciencia que ha tenido estos meses resolviendo las tantas dudas que me surgieron, la libertad que me ha dado para hacer este trabajo proporcionando su punto de vista experto y el amor por la medicina que me transmitió desde las primeras clases que nos impartió hace unos años.

A Pablo, por aguantar horas y horas de verme estudiar y escucharme hablar de enfermedades y tratamientos como si le hablara en otro idioma. Y, sobre todo, gracias por creer en mi desde el primer momento. Porque, como tú dices, “hacemos el mejor equipo”.

A mis amigas, gracias por los ánimos mutuos cuando parecía que todo ser torcía cada enero, por hacerme olvidarme cada día un poco de la universidad, por los viajes y también por las tardes de biblioteca. Espero que nos queden muchos aviones por perder juntas. En especial, gracias a las que han sido mis compañeras de hogar los últimos cinco años, por estar en los altos y en los bajos apoyándonos siempre. Estoy orgullosa y muy agradecida de poder compartir profesión con todas vosotras.

Gracias a mis abuelos, que cada día me hacen recordar por qué elegí esta profesión. A Tito, que, sin saberlo, muchas veces, me dio el empujón que me hacía falta para seguir con esto. Sé que estarías incluso más feliz que yo de verme graduarme.

Finalmente, a mis padres, no tengo agradecimientos suficientes para vosotros. Por confiar en mi cuando parecía que no podía más, aguantar los peores momentos con paciencia y recordarme cada día que el trabajo siempre acaba teniendo su recompensa. Gracias por ser los mejores modelos a seguir que he podido tener y por transmitirme todos los valores sin los que hoy en día no estaría aquí. Estoy muy orgullosa de haber conseguido esto con y por vosotros.

Muchas gracias a todos.