



Facultad de Medicina  
**Universidad Zaragoza**

---

**TRABAJO FIN DE GRADO 2016**

DIRECTOR: Dr. José M<sup>a</sup> Marín Trigo

AUTOR: Álvaro Juano Bielsa

**Eosinófilos e**  
**historia natural de**  
**la enfermedad en**  
**EPOC**

***Eosinophils and natural***  
***history of COPD***

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	pág. 2
<b>Abstract</b> .....	pág. 3
<b>Introducción</b> .....	pág. 4
<b>Material y Métodos</b> .....	pág. 6
<b>Resultados</b> .....	pág. 7
<b>Discusión</b> .....	pág. 15
<b>Conclusiones</b> .....	pág. 16
<b>Bibliografía</b> .....	pág. 17

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La EPOC es una enfermedad crónica, progresiva, de alta prevalencia y supone un gasto muy elevado a la sanidad. En los últimos años se han realizado diversos estudios en busca de marcadores biológicos que puedan ayudar a predecir el curso de la enfermedad y a adaptar individualmente el tratamiento. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de los eosinófilos en sangre como marcador del deterioro de la función pulmonar en fumadores con/sin EPOC.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se tomó una cohorte de fumadores con/sin EPOC, activa actualmente y en seguimiento desde 1997. Entre otras variables, para este TFG, se registró en cada sujeto el nivel de eosinófilos en sangre, el grado de disnea y coexistencia de bronquitis crónica. A los participantes se les clasificó por un lado según presentaran EPOC o no y por otro lado según el % de eosinófilos en sangre que presentaban a lo largo de las sucesivas visitas en 4 grupos (<2%; 2-4%; >4%; Variable). La progresión de la enfermedad fue establecida en términos de caída del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) entre las primera visita (reclutamiento) y última visita, y se expresó como caída anual del FEV<sub>1</sub> en ml/año.

**RESULTADOS:** La muestra total era de 512 fumadores (303 con EPOC y 209 no EPOC). En el análisis univariante, la caída del FEV<sub>1</sub> estuvo relacionada con un mejor nivel basal de FEV<sub>1</sub> en porcentaje del valor previsto. El nivel de eosinófilos basales no estuvo relacionado con el nivel basal de FEV<sub>1</sub> o con la caída anual del FEV<sub>1</sub> ni con resultados de salud robustos como hospitalización o mortalidad.

**CONCLUSIONES:** El nivel basal de eosinófilos no es un biomarcador útil como predictor del deterioro de la función pulmonar en fumadores con o sin EPOC.

**PALABRAS CLAVE:** EPOC, eosinófilos, biomarcadores, función pulmonar.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** COPD is a chronic disease, which has a very high prevalence and it means an enormous cost for our health system. In the last years there have been several studies looking for biomarkers which can help to predict the course of the disease and to adapt each treatment among the patients. The aim of this study was to evaluate the role of blood eosinophils as a marker of impaired lung function in smokers with / without COPD

**MATERIAL:** A cohort of smoker men patients with/ without COPD, currently active and monitoring since 1997 was taken. Among other variables in this work we recorded in each subject the level of blood eosinophils , the degree of dyspnoea and the coexistence of chronic bronchitis. The participants were classified according to the presence of COPD or not and secondly according to the blood percentage of eosinophils in four groups: <2%, 2-4%, >4%, and variable. The progression of the disease was established in terms of decline in forced expiratory volume on the first second (FEV<sub>1</sub>) between the first visit (recruitment) and last visit, and expressed as an annual fall of FEV<sub>1</sub> in ml / year.

**RESULTS:** The total sample was 512 smokers (303 COPD and 209 not COPD). In the univariate analysis , the fall in FEV<sub>1</sub> was associated with better baseline FEV<sub>1</sub> percentage of the predicted value . The baseline level of eosinophils was not related to baseline FEV<sub>1</sub> or the annual fall in FEV<sub>1</sub> nor strong health results as hospitalization or mortality.

**CONCLUSIONS:** The basal level of eosinophils is not a useful biomarker as a predictor of impaired lung function in smokers with or without COPD.

**KEY WORDS:** COPD, eosinophils, biomarkers, pulmonary function.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología inflamatoria pulmonar caracterizada por la presencia de obstrucción poco reversible al flujo espiratorio.<sup>1</sup> Esta obstrucción es definida por la proporción entre capacidad vital forzada (FVC) y el volumen de espiración forzada en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), siendo necesario un ratio FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 tras la inhalación de un β<sub>2</sub>-agonista.<sup>2</sup> Afecta a aproximadamente un 10% de los adultos por encima de 40 años y es la tercera causa de muerte a nivel global.<sup>3</sup> Es causa de una gran morbilidad y mortalidad en todo el mundo y a su vez es responsables de un elevado gasto anual en hospitalizaciones y tratamientos (56 billones € al año en la Unión Europea).<sup>4</sup>

La EPOC es una enfermedad que presenta fenotipos heterogéneos,<sup>5,6</sup> en la que no todos los pacientes responden de igual manera al tratamiento.<sup>5,7,8</sup> Además puede darse el caso de que se solape con el asma en un mismo paciente y aparezca el Síndrome de solapamiento Asma-EPOC (SSAE), sobre todo en pacientes de avanzada edad.<sup>2,9</sup>

En vista de los datos mencionados anteriormente y de la heterogeneidad de la EPOC, en los últimos años se han realizado diversos estudios en busca de posibles biomarcadores que facilitasen la clasificación fenotípica de los pacientes con patología inflamatoria de vías aéreas,<sup>8,10-14</sup> sirvieran para poder predecir el curso clínico e indicasen a qué tratamientos iban a responder mejor y de esta manera tomar decisiones terapéuticas más individualizadas.<sup>8</sup>

Se sabe que la respuesta inflamatoria en la EPOC es de tipo Th1 y está mediada principalmente por neutrófilos, mientras que en el caso del asma es de tipo Th2 y destaca el papel de los eosinófilos.<sup>8</sup> Aunque los eosinófilos en esputo y en tejidos están establecidos como medida de inflamación en asma, cada vez hay más evidencias de que los niveles de eosinófilos en sangre pueden estar relacionados con determinados fenotipos y respuestas al tratamiento en EPOC.<sup>15,16</sup>

También hay estudios que hablan de la relación entre nivel de eosinófilos en pacientes EPOC con hospitalizaciones por reagudizaciones severas y el tiempo de estancia hospitalaria.<sup>13,17</sup>

En la línea de estas investigaciones lo que parece reconocerse hasta el momento, es que pacientes con niveles de eosinófilos elevados (>2%) responden mejor al tratamiento con corticoides y que aquellos que tienen cifras menores (<2%) presentan un riesgo incrementado de padecer comorbilidades así como de no responder tan bien a los corticoides.<sup>6,11,13,14</sup>

Por otro lado encontramos estudios recientes que hablan de la importancia que tienen el nivel de FEV<sub>1</sub> inicial y cómo es de veloz su posterior declive a lo largo del tiempo en la aparición de EPOC.<sup>18-20</sup> De esta manera se pueden observar 4 trayectorias en los pacientes según su FEV<sub>1</sub> inicial era alto o bajo y según si su declive era más rápido o lento.<sup>18</sup> Se observa que un FEV<sub>1</sub> inicial bajo y un rápido declive conducen a EPOC y que incluso a pesar de tener un declive dentro de un rango normal, si el FEV<sub>1</sub> inicial es bajo también acaba desembocando en EPOC a lo largo de los años.

En base a estas hipótesis que se están generando en el campo de la EPOC y a que todavía no hay conclusiones con evidencia suficiente, vamos a realizar un estudio en el que trataremos de ver si biomarcadores, como los eosinófilos en plasma tienen relación con el declive de la función pulmonar en los pacientes con EPOC.

#### OBJETIVOS:

- Valorar la relación entre nivel de eosinófilos en sangre y el declive de FEV<sub>1</sub> en fumadores con EPOC y fumadores sin EPOC. (Objetivo Principal).
- Valorar la relación que puedan tener tanto entre el declive de FEV<sub>1</sub> y el nivel de eosinófilos en sangre con otros indicadores de inflamación.
- Valorar si existe relación entre nivel de eosinófilos en sangre y mortalidad de los pacientes.
- Valorar si existe relación entre el declive de FEV<sub>1</sub> y mortalidad de los pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se han utilizados los datos de la cohorte BODE. Este estudio observacional se inició en 1997 e incluye fumadores con y sin EPOC. Todos los sujetos son evaluados anualmente. La metodología y principales resultados de esta cohorte han sido publicados previamente<sup>21</sup>. Para el propósito de este TFG, se han revisado los datos de la cohorte BODE de su sede del Hospital Universitario Miguel Servet. Como resumen, se han seleccionado hombres, fumadores de > 10 Paquetes/Año con o sin diagnóstico de EPOC. En dicho seguimiento se les realizaron a los pacientes 2 espirometrías, una al inicio del estudio y otra al final. En todas ellas se recogieron los datos de:

- FEV<sub>1</sub> (L) pre y post-broncodilatación.
- FEV<sub>1</sub> % pre y post-broncodilatación.
- FVC (L) pre y post-broncodilatación.
- FVC % pre y post-broncodilatación.
- FEV<sub>1</sub>/FVC pre y post-broncodilatación.

En función del resultado de la espirometría al inicio se les ha clasificado en EPOC y No EPOC si cumplían FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 o no. El declive de la función pulmonar se ha calculado con la diferencia entre FEV<sub>1</sub> (L) post-broncodilatación en la espirometría basal y en la de seguimiento. El declive ha sido calculado en mL y en mL/año, según el tiempo de seguimiento de cada paciente

De la analítica disponible de los pacientes, se extrajeron los valores basales de: PCR,  $\alpha$ -1 Antitripsina, IgE, Leucocitos y Eosinófilos totales y en %.

Siguiendo los resultados de estos análisis se categorizó a los sujetos de acuerdo al nivel de eosinófilos en sangre en 4 grupos: <2%, 2-4%, >4% y "Variable" para aquellos que mostraron grandes variaciones en los resultados entre unas analíticas y otras. Se han utilizado estos valores de corte para definir los grupos según el nivel de eosinófilos porque el 2% es el elegido en otros estudios similares que se han realizado.<sup>6,13,14,17</sup>

En todos los participantes incluimos las siguientes variables: Edad; Nivel de Disnea, medido según la clasificación MRC; Fumador activo o no en el momento del reclutamiento; Índice Paquetes/Año; Presencia de Bronquitis Crónica o no, entendida como la presencia de tos y expectoración durante mínimo de 3 meses y 2 años consecutivos.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa informático SPSS 21, IBM. La descripción de la población se ha realizado evaluando en primer lugar la distribución de cada variable mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los grupos EPOC vs no EPOC se han comparado mediante las pruebas T-Student o U-Mann-Whittney para variables normales o no normales. Las variables dicotómicas se han comparado mediante la prueba de Chi-cuadrado. La diferencias entre los 4 grupos categorizados de acuerdo al nivel de eosinófilos, se ha realizado con la prueba de Kruskal-Wallis (no paramétricos) para todas las variables, ya que aunque alguna de ellas sí que seguía una distribución normal se ha optado por esta prueba en lugar de utilizar ANOVA ya que así los resultados eran más conservadores.

Posteriormente se ha realizado un análisis univariante de la relación entre la pérdida de función pulmonar y las características basales de los pacientes mediante un modelo de regresión lineal simple. Tras ver qué variables habían resultado significativas, se ha realizado un análisis multivariante de la relación entre la pérdida de función pulmonar y las variables independientes seleccionadas. La asociación entre grupos de pacientes agrupados según el % de eosinófilos y la mortalidad se evaluó mediante Chi-cuadrado. La diferencia de caída anual del FEV1 entre fallecidos y vivos al final del seguimiento se evaluó mediante la U de Mann-Whittney. Para todos los análisis se ha tomado como significativa una  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Se han incluido 512 pacientes en seguimiento dentro de la cohorte BODE en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet. El estudio descriptivo de la muestra, clasificados según fueran EPOC o NO EPOC, se expone en la Tabla 1. Se puede observar como la media de edad es más alta en el grupo EPOC (62 años frente a 52). En cuanto al hábito tabáquico, hay más fumadores activos entre los del grupo NO EPOC (45% vs 25.4%), pero un mayor índice Paquetes/Año en los pacientes del grupo EPOC (62.4 frente a 42.7). La presencia de bronquitis crónica (definida por presentar tos y expectoración) y de disnea son más frecuentes en pacientes EPOC, además se puede decir que el grado de disnea es más elevado en los pacientes EPOC (mayor porcentaje que presentan disnea Grave o Muy Grave).



Estos datos resultaron significativos ya que en todos ellos  $p < 0,05$ .

**Tabla 1.** Características de la población, según EPOC y NO EPOC.

	<b>EPOC(N=303)</b>	<b>NO EPOC (N=209)</b>	<b>P valor</b>
<b>EDAD</b>			
<b>Media</b>	62 ± 8	52 ± 11	<0,001
<b>Rango</b>	42 - 88	29 - 76	
<b>FUMADOR ACTIVO</b>	77 (25,4%)	94 (45%)	<0,001
<b>PAQUETES/AÑO</b>	62,4 ± 32,8	42,7 ± 24,2	<0,001
<b>DISNEA</b>	243 (80,2%)	119 (56,9%)	
<b>Leve</b>	99 (32,7%)	48 (23,0%)	
<b>Moderada</b>	92 (30,4%)	42 (20,1%)	<0,001
<b>Grave</b>	36 (11,9%)	19 (9,1%)	
<b>Muy Grave</b>	16 (5,3%)	10 (4,8%)	
<b>BRONQUITIS CRÓNICA</b>	137(45,2%)	56 (26,8%)	<0,001
<b>FEV1 Post-BD Basal</b>			
<b>Media (L)</b>	1,9 ± 0,7	2,9 ± 0,8	<0,001
<b>% del Valor Esperado</b>	67,83% ± 19,4	95,4% ± 14,6	<0,001
<b>FEV1 Post-BD Seguimie.</b>			
<b>Media (L)</b>	1,67 ± 0,65	2,5 ± 0,7	<0,001
<b>% de Valor Esperado</b>	61,9% ± 20,3	88,4% ± 17	<0,001
<b>DECLIVE FEV1 TOTAL</b>	286,2 ± 411	344,45 ± 337,8	0,091
<b>DECLIVE FEV1 ANUAL</b>	31,3 ± 48,8	32,9 ± 36,7	0,525
<b>PCR</b>	0,77 ± 1,3	0,56 ± 0,9	0,006
<b>IgE</b>	108,9 ± 151,2	113,8 ± 157,9	0,295
<b>α-1 ANTITRIPSINA</b>	174,8 ± 34,5	154,1 ± 29,5	<0,001
<b>LEUCOCITOS TOTALES</b>	7,4 ± 2,1	7,47 ± 2,4	0,473
<b>EOSINÓFILOS TOTALES</b>	0,19 ± 0,16	0,20 ± 0,19	0,659
<b>EOSINÓFILOS %</b>	2,6 ± 1,7	2,7 ± 2,4	0,945

En lo que se refiere a los datos aportados por las espirometrías podemos observar cómo los valores de FEV<sub>1</sub> son claramente más altos en el grupo NO

EPOC. El declive de FEV<sub>1</sub>, tanto total como anual, también es mayor en ambos casos en el grupo NO EPOC, aunque no resulta significativo, ya que  $p=0,091$  en un caso y  $p=0,525$  en el otro.

Los indicadores de inflamación que se obtuvieron mediante análisis sanguíneos también muestran diferencias entre ambos grupos, ya que la PCR y la  $\alpha$ -1 Antitripsina están más elevados en EPOC, mientras que IgE, Leucocitos y Eosinófilos son similares en los dos grupos, pero ninguno de estos últimos resulta significativo.

En la Tabla 2 se reflejan las características de los participantes agrupados según el nivel de eosinófilos en sangre. En este caso vemos que la media de edad es similar en todos los grupos, al igual que ocurre con el hábito tabáquico, en índice Paquetes/Año y la presencia de disnea y su intensidad (aunque parece algo más grave en los pacientes con un nivel de eosinófilos variable).

Cuando nos fijamos en la variable EPOC-NO EPOC, vemos que el % de EPOC es mayor en el grupos con menor nivel de eosinófilos (61,9%) y en el variable (70,8%) que en los grupos con eosinófilos  $>2\%$  (53% y 59,4%). En cuanto a la presencia de bronquitis crónica parece que es bastante menor la proporción de pacientes que la padecen en el grupo que tiene unos eosinófilos entre 2-4% (29.3% frente a  $>40\%$  en los demás grupos).

En términos de espirometría los valores son similares en los 4 grupos, mientras que el declive de la función pulmonar se ve acentuado a la par que aumentan los eosinófilos, para acabar siendo mayor en el grupo en el cual los eosinófilos eran más variables entre una analítica y otra. (261.8 mL, 302.4 mL, 318.9 mL, 336.9 mL). Las variables que nos indican inflamación también tienen unos niveles similares en todos los grupos de pacientes, a excepción de la IgE que crece en los grupos con más nivel de eosinófilos (77.1, 112.5, 171).

Con esta agrupación, las únicas variables con valores significativos han resultado ser las de los parámetros medidos en la espirometría, el padecer o no EPOC, el nivel de IgE y se ha quedado en el límite de significancia la presencia o no de bronquitis crónica ( $p=0.051$ ).

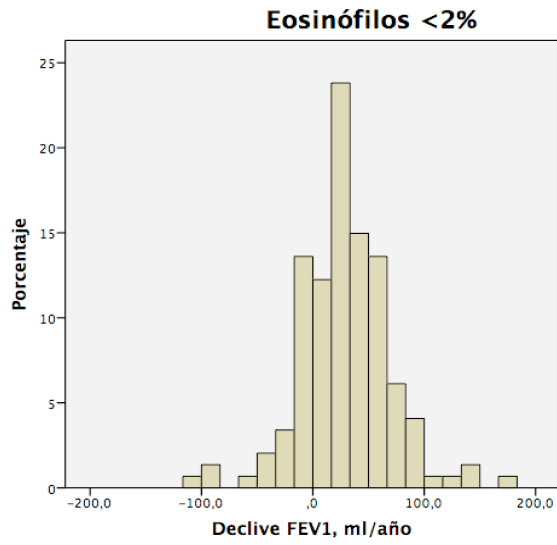
En las Figuras 1, 2, 3 y 4 se pueden observar la distribución de los pacientes según el declive de FEV<sub>1</sub> anual en cada uno de los grupos definidos por el nivel de eosinófilos, y en la Figura 5 un diagrama de tallo y hojas que los

relaciona, poniendo de manifiesto gráficamente, que el declive es similar en todos los grupos y que no se aprecian diferencias significativas.

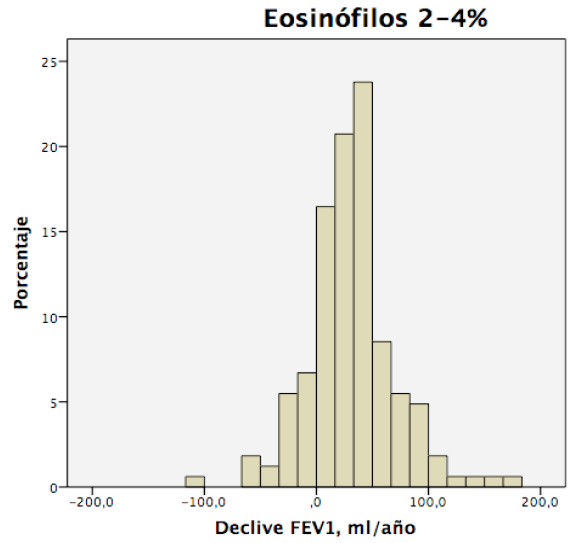
**Tabla 2.** Características de la población, según nivel de eosinófilos en sangre.

	<b>Eos &lt;2% (N=147)</b>	<b>Eos 2-4% (N=164)</b>	<b>Eos &gt;4% (N=64)</b>	<b>Variable (N=113)</b>	<b>P valor</b>
<b>EDAD</b>					
<b>Media</b>	58,2 ± 10,7	57,2 ± 9,8	58,7 ± 10,7	59,1 ± 10,1	0,363
<b>Rango</b>	31 - 88	32 - 76	30-78	29-80	
<b>FUMADOR ACTIVO</b>	46 (31,3%)	59 (36%)	21 (32,8%)	36 (31,9%)	0,824
<b>PAQ/AÑO</b>	58,1 ± 35,5	51,2 ± 28,7	52,9 ± 31,9	56,9 ± 28,7	0,227
<b>EPOC</b>	91 (61,9%)	87 (53%)	38 (59,4%)	80 (70,8%)	0,029
<b>DISNEA</b>	103 (70,1%)	117 (71,3%)	43 (67,2%)	85 (75,2%)	
<b>Leve</b>	41 (27,9%)	50 (30,5%)	20 (31,3%)	28 (24,8%)	
<b>Moderada</b>	38 (25,9%)	42 (25,6%)	16(25%)	33 (29,2%)	0,934
<b>Grave</b>	16 (10,5%)	18 (11%)	5 (7,8%)	16 (14,2%)	
<b>Muy Grave</b>	8 (5,4%)	7 (4,3%)	2 (3,1%)	8 (7,1%)	
<b>BRONQUITIS CRÓNICA</b>	64 (43,5%)	48 (29,3%)	26 (40,6%)	46 (40,7%)	0,051
<b>FEV1 Post-BD Basal</b>					
<b>Media (L)</b>	2,3±0,8	2,4±0,8	2,3±0,9	2,1±0,8	0,026
<b>% Esperado</b>	78,3%±22,3	82,2%±20,8	78,1%±23,6	74,1%±22,6	0,047
<b>FEV1 Post-BD Seguimie.</b>					
<b>Media (L)</b>	2±0,8	2,1±0,8	2±0,8	1,8±0,8	0,006
<b>% Esperado</b>	73,1%±23,7	76%±21,6	71,3%±22,1	67%±25,1	0,015
<b>DECLIVE FEV1 TOTAL</b>	261,8±339,6	302,4±345,1	318,9±417,9	336,9±460,7	0,529
<b>DEVLIVE FEV1 ANUAL</b>	28,5±40,8	31,2±38,9	30,4±53,4	36,7±52,8	0,590
<b>PCR</b>	0,72 ± 1,3	0,61 ± 1	1,08 ± 1,9	0,6 ± 0,85	0,179
<b>IgE</b>	77,1 ± 119,8	112,5±153,3	171±190,7	115,7±165,4	<0,001
<b>α-1 ANTITRIPSINA</b>	168,8 ± 32,3	163,1 ± 32,4	172,9 ± 42,5	165,3 ± 33,9	0,469
<b>LEUCOCITOS</b>	7,9 ± 2,4	7,3 ± 2,2	7,5 ± 2,1	7,6 ± 2,2	0,126

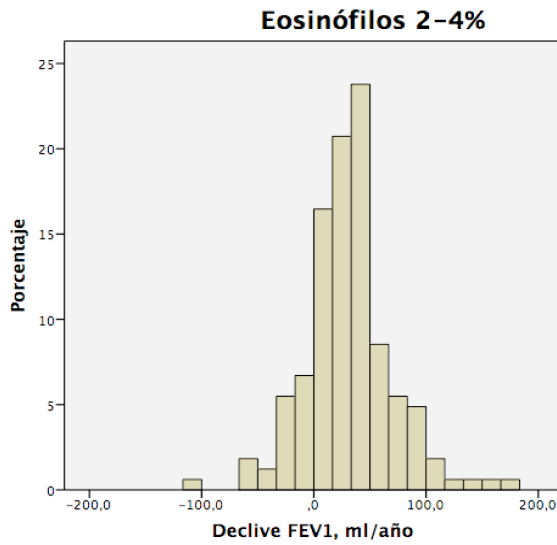
**Figura 1.** Declive FEV<sub>1</sub> en pacientes Eos% <2



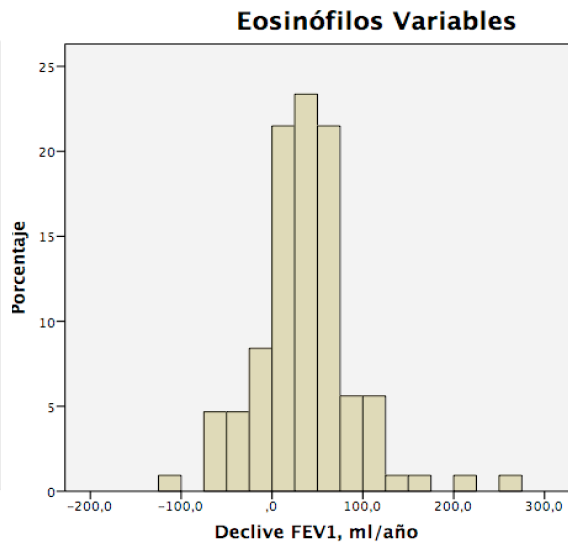
**Figura2.** Declive FEV<sub>1</sub> en pacientes Eos% 2-4



**Figura 3.** Declive FEV<sub>1</sub> en pacientes Eos% >4

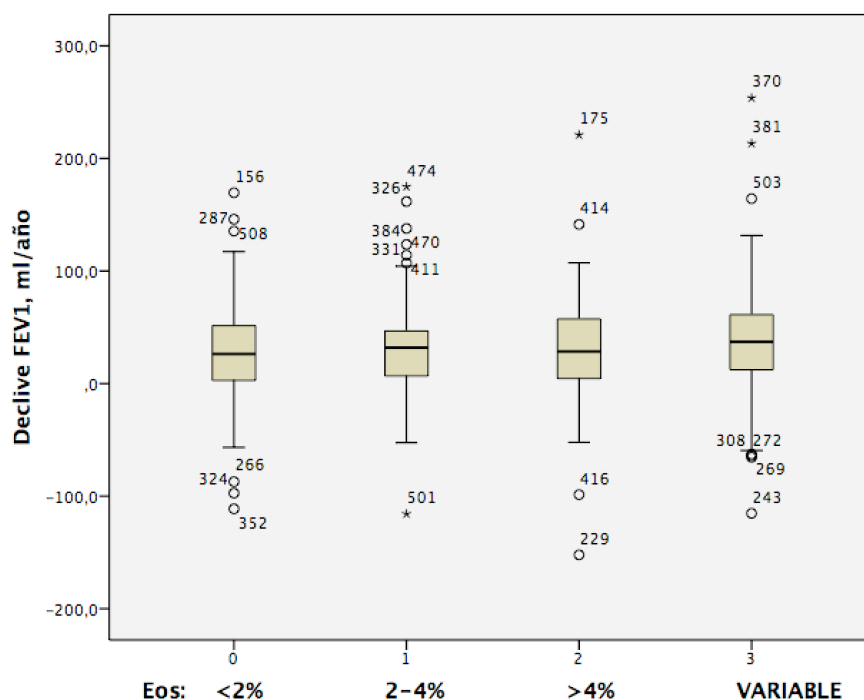


**Figura 4.** Declive FEV<sub>1</sub> en pacientes Eos% Variable



En la Tabla 3 se puede ver el análisis univariante de la relación entre la pérdida de función pulmonar (declive de FEV<sub>1</sub>/año) y las otras características basales de nuestros pacientes.

**Figura 5.** Declive FEV<sub>1</sub> en cada grupo de pacientes.



**Tabla 3.** Análisis univariante entre Declive FEV<sub>1</sub>/año y características basales de nuestra muestra.

	<b>r</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	0,045	0,002	0,302
<b>PAQUETES/AÑO</b>	0,005	<0,001	0,914
<b>FEV1 Post-BD Basal (L)</b>	0,217	0,047	<0,001
<b>FEV1 Post-BD Basal (%)</b>	0,238	0,057	<0,001
<b>FEV1 Post-BD Segui. (L)</b>	0,185	0,034	<0,001
<b>FEV1 Post-BD Segui. (%)</b>	0,256	0,065	<0,001
<b>PCR</b>	0,059	0,004	0,185
<b>IgE</b>	0,046	0,002	0,303
<b>Alfa-1 Antitripsina</b>	0,052	0,003	0,247
<b>Leucocitos</b>	0,015	<0,001	0,740
<b>Eosinófilos Totales</b>	0,059	0,004	0,193
<b>Eosinófilos en %</b>	0,086	0,007	0,058

Se puede ver en esta tabla que las únicas variables que resultan significativas son los parámetros de las espirometrías, lo cual es lógico puesto que cuanto mayor fuera el FEV<sub>1</sub> inicial, mayor era la cantidad de FEV<sub>1</sub> que se

podía perder. Además, el % de eosinófilos está en el límite para tener un valor significativo (p=0.058).

A continuación se ha realizado un análisis multivariante (Tabla 4), para observar la correlación y lo que influyen unas variables con otras. De las que habían resultado significativas en el análisis univariante se ha tomado como referencia FEV<sub>1</sub> % en la espirometría basal, y se han realizado 3 Modelos.

En el Modelo 1 se ha añadido como variable independiente % de eosinófilos, ya que era la que tenía una p muy cercana a 0.05.

En el Modelo 2 se ha añadido a las 2 anteriores la variable Paquetes/Año, a pesar de que no era significativa, para ver si existe en este estudio alguna influencia en las variables que sí eran significativas y el fumar o haber sido fumador.

En el Modelo 3 se sustituye Paquetes/Año por nivel de IgE para ver si un para ver si un indicador de inflamación influye en las otras 2 variables que sí resultaban significativas.

**Tabla 4.** Análisis multivariante entre Declive FEV<sub>1</sub>/año y otras variables.

	<b>r</b>	<b>P</b>
<b>Modelo 1</b>		
<b>FEV<sub>1</sub> % Basal</b>	0,230	<0,001
<b>Eosinófilos %</b>	0,070	0,115
<b>Modelo 2</b>		
<b>FEV<sub>1</sub> % Basal</b>	0,248	<0,001
<b>Eosinófilos %</b>	0,073	0,101
<b>PAQ/AÑO</b>	0,072	0,115
<b>Modelo 3</b>		
<b>FEV<sub>1</sub> % Basal</b>	0,228	<0,001
<b>Eosinófilos %</b>	0,062	0,182
<b>IgE</b>	0,028	0,539

En los 3 Modelos propuestos se puede ver como FEV<sub>1</sub> % en el momento del reclutamiento se mantiene como la única variable independiente asociada a la caída anual del FEV<sub>1</sub>.

Por último en Tabla 5 y Tabla 6 podemos ver la distribución de la muestra según hayan fallecido durante el tiempo de estudio o no, y el nivel de eosinófilos en el primer caso, y el declive de FEV<sub>1</sub>/año en el segundo.

**Tabla 5.** Paciente fallecidos en cada grupo según nivel de eosinófilos.

	<b>Eos &lt;2% (N=147)</b>	<b>Eos 2-4% (N=164)</b>	<b>Eos &gt;4% (N=64)</b>	<b>Variable (N=113)</b>	<b>P valor</b>
<b>RIP Sí</b>	24 (16%)	22 (13,4%)	6 (9,4%)	23 (20,4%)	0,211

**Tabla 6.** Declive del FEV<sub>1</sub>/año en pacientes fallecidos y no fallecidos.

	<b>Declive FEV<sub>1</sub>/año</b>	<b>P valor</b>
<b>RIP Sí</b>	34,21 ± 42,55	0,599
<b>RIP No</b>	31,64 ± 44,51	

Como se puede observar parece que hay una relación entre el nivel de eosinófilos y la mortalidad, ya que parece que éstos actúan como un factor protector, ya que cuanto mayor es su número, menor mortalidad hay en el grupo, pero la  $p > 0.05$  nos indica que no es significativo.

En el caso del declive del FEV<sub>1</sub>/año también parece que hay relación, ya que es mayor en los pacientes que fallecen, pero la  $p > 0.05$  de nuevo por lo que no se considera significativo.

Para ver si realmente hay o no relación entre el nivel de eosinófilos y la mortalidad se ha realizado una regresión logística multivariante. (Tabla 7)

**Tabla 7.** Regresión logística multivariante.

		<b>VARIABLES EN LA ECUACIÓN</b>					<b>I.C. 95% para EXP(B)</b>		
		<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
<b>Paso 1<sup>a</sup></b>	<b>eosinofilosv2</b>	-,037	,069	,280	1	,597	,964	,842	1,104
	<b>Constante</b>	-1,612	,214	56,619	1	,000	,199		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: eosinofilosv2.

Podemos ver que la  $p = 0.597$  lo cual significa que en nuestro estudio no existe relación entre el nivel de eosinófilos y la mortalidad.

## DISCUSIÓN

En cuanto a padecer o no padecer EPOC, variables que nos habría gustado analizar como Declive del FEV<sub>1</sub> o nivel de eosinófilos han resultado ser poco significativas. Que los parámetros medidos por espirometría hayan dado resultados superiores en el grupo NO EPOC se esperaba por la propia definición de la enfermedad. Aunque haya menos fumadores activos en el grupo EPOC, el índice Paquetes/Año es muy superior en esos sujetos, lo cual nos muestra su influencia en el desarrollo de la enfermedad.

Cuando agrupamos a nuestros pacientes según el nivel de eosinófilos en 4 grupos (<2%; 2-4%; >4%; Variable) vemos significación en el hecho de padecer EPOC o no, en los niveles de FEV<sub>1</sub> tanto en la espirometría basal como en la de seguimiento, y en el nivel de IgE en sangre, que aumenta a la vez que lo hacen los eosinófilos.

En la relación entre el declive del FEV<sub>1</sub> y el nivel de eosinófilos, que era uno de los objetivos de este estudio, no se evidencia tampoco ningún tipo de relación, a pesar de que en el análisis univariante del declive del FEV<sub>1</sub> respecto al % de eosinófilos éste último está cerca de resultar significativo ( $p = 0.058$ ), queda demostrado después con el análisis multivariante que no es así, por lo que con este estudio no se puede concluir que estén relacionados.

Lo que sí se demuestra en el análisis de los datos que tenemos es que sí hay relación directa entre el FEV<sub>1</sub> que presenta el paciente (tanto basal como en seguimiento) y el declive que este sufre posteriormente. Parece obvio que a mayor FEV<sub>1</sub> se posea, mayor es el FEV<sub>1</sub> que se puede perder.

En cuanto a la posible relación existente entre la mortalidad y el nivel de eosinófilos por una parte, y entre la mortalidad y el declive del FEV<sub>1</sub> por la otra tampoco se demuestra que sea así en este estudio. Si bien lo esperable por los resultados de otros trabajos<sup>13,17</sup> sería que un elevado nivel de eosinófilos coincidiese con menor tasa de hospitalización y de mortalidad, en nuestro estudio no se corrobora, aunque sí parece que existe una relación inversa entre el nivel de eosinófilos y la mortalidad, pero sin significación estadística.

Es posible que la inclusión de un mayor número de participantes redujera un potencial error tipo II y asumiéramos resultados negativos que podría no confirmarse al aumentar el número de sujetos.



En todo caso nuestra serie incluye pacientes de la clínica diaria y en este contexto, no podemos recomendar la determinación de eosinófilos como marcadores pronósticos en fumadores con/sin EPOC.

## **CONCLUSIONES**

- El estudio no muestra relación entre el declive del FEV<sub>1</sub> y el nivel de eosinófilos en sangre.
- El declive del FEV<sub>1</sub> está íntimamente relacionado con el FEV<sub>1</sub> inicial, y cuanto mayor es el valor de éste último, mayor puede ser su declive.
- Ni el nivel de eosinófilos ni el declive del FEV<sub>1</sub> tienen relación con la mortalidad en los pacientes EPOC, por lo que no se pueden utilizar como predictores de este resultado de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015.
2. Yoshiaki Kitaguchi, Yoshimichi Komatsu, Keisaku Fujimoto et al. 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: 283–289.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128.
4. Burrowes K., Doel T., Brightling C. (2014) Computational modeling of the obstructive lung diseases asthma and COPD. *J Transl Med* 12(Suppl. 2): S5.
5. Miravittles, M., Soler-Cataluña, J.J., Calle, M., and Soriano, J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J*. 2013; 41: 1252–1256.
6. Rachael L. DiSantostefano, David Hinds, Hoa Van Le et al. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respiratory Medicine*. March 2016; 112: 88-96.
7. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):517–527.
8. Hye Yun Park, Hyun Lee, Won-Jung Koh et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV<sub>1</sub> response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta<sub>2</sub>-agonist treatment in stable COPD patients. On behalf of the KOLD Study Group. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 23–30.

9. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):702–709.
10. Baines, K. J.; Pavord, I. D.; Gibson, P. G. The role of biomarkers in the management of airways disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Volume 18, Number 11, 1 November 2014, pp. 1264-1268(5).
11. Salman H. Siddiqui, B.M., Ph.D., Alessandro Guasconi, M.Sc., Jørgen Vestbo, D.M.Sc. et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Aug 15; 192(4): 523–525.
12. Leena George and Christopher E. Brightling. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016 Jan; 7(1): 34–51.
13. Serafino-Agrusa L, Scichilone N, Spatafora M et al. Blood eosinophils and treatment response in hospitalised exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016 Mar 17.
14. Neil C. Barnes, Raj Sharma, Sally Lettis et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *European Respiratory Journal.* Published 25 February 2016.
15. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):515–548.
16. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(7):758–766.
17. Mona Bafadhel PhD, Neil J Greening PhD, Theresa C Harvey-Dunstan PhD et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalised exacerbations of COPD. *Elsevier Chest*; 3 February 2016.
18. Peter Lange, Bartolome Celli, Alvar Agusti et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*; 9 July 2015.

- 19.** Tantucci C, Modena D. Lung Function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:95-9.
- 20.** Tashkin DP. Variations in FEV<sub>1</sub> decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:116-24.
- 21.** Bartolome R Celli, Claudia G. Cote, Jose M. Marin et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*; 4 March 2004.