



## Editorial

## ¿Es realmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica una enfermedad progresiva?



### Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease Really a Progressive Disease?

 Juan P. de Torres<sup>a,\*</sup> y Bartolome R. Celli<sup>b</sup>
<sup>a</sup> Departamento de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Pulmonary Department, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

La Iniciativa Global para la Enfermedades Respiratorias Obstructivas (GOLD, por sus siglas en inglés) define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad caracterizada por una obstrucción no reversible al flujo aéreo, usualmente progresiva<sup>1</sup>.

El grado de obstrucción bronquial medido por el flujo máximo en el primer segundo de una capacidad vital forzada (FEV1) ha sido la manera histórica de valorar la «progresión» de la enfermedad. Esto implica que, según la definición de la GOLD, la mayoría de los pacientes con EPOC tienen un deterioro progresivo de su función pulmonar con caída del FEV1.

Estudios recientes<sup>2,3</sup> indican que no todos los pacientes tienen la misma caída de la función pulmonar. Estos trabajos demuestran que existen 3 patrones evolutivos diferentes: los declinadores rápidos, los declinadores lentos y aquellos que incluso mejoran su función pulmonar. Estos estudios también confirman que solo un pequeño porcentaje de pacientes (entre 20-30%) son «declinadores rápidos» los cuales son, por lo tanto, los que tienen una clara «progresión» de su enfermedad.

El concepto de que la función pulmonar declina sobre el tiempo, implica que la mayoría de los pacientes con EPOC, luego del diagnóstico, «progresan» inexorablemente hacia estadios más severos de la enfermedad. Esto sugeriría que aquellos pacientes que hoy están en estadio espirométricos de la GOLD I-II progresarán a estadios II-IV si tienen tiempo suficiente para vivir con su enfermedad. Por el contrario, también sugeriría que aquellos pacientes en estadios espirométricos III-IV de la GOLD habrían pasado anteriormente por estadios de menor severidad en su evolución natural.

Este importante concepto evolutivo de la enfermedad ha sido recientemente cuestionado por un estudio publicado por el grupo BODE en *PlosOne*<sup>4</sup>. Este grupo de investigadores determinó la proporción de pacientes con EPOC, que cambiaron de estadio GOLD durante un período prolongado de seguimiento. Estudiaron un grupo de 318 pacientes que llamaron «sobrevivientes», los

cuales fueron secuencialmente evaluados durante al menos 8 años, y otro al que llamaron «no sobrevivientes», que habían fallecido durante el período de seguimiento, pero que tenían, por lo menos, 4 años de evaluaciones previo a su muerte. Este último grupo fue incluido *a priori*, para evitar el efecto modificador que se observa al evaluar solo aquellos sanos que «sobreviven», los cuales serían los más resistentes, y por consiguiente los menos declinadores. Este diseño, también permitió explorar que pasa en los años previos a aquellos pacientes que fallecían, es decir que también contribuyesen al análisis, aquellos pacientes con peor pronóstico, quienes presumiblemente serían declinadores rápidos. Todos los pacientes analizados recibieron tratamiento médico estándar según las guías GOLD.

Uno de los hallazgos más importantes del estudio fue que un 9% de los sobrevivientes y un 11% de los no sobrevivientes mejoraban su estadio de la GOLD durante el período de seguimiento, lo cual sugiere que existe una proporción de pacientes que realmente responde al tratamiento en forma altamente favorable. Asimismo, en los sobrevivientes la proporción de pacientes que progresa disminuye, y los que mejoran aumenta a medida que aumenta la gravedad de la obstrucción, mientras que en los no-sobrevivientes la proporción de pacientes que progresa parece disminuir, pero claramente los que mejoran disminuyen a medida que aumenta la gravedad de la obstrucción. Esto podría indicar 2 perfiles de pacientes: los «respondedores» al tratamiento médico estándar y por lo tanto sobrevivientes vs. los «no respondedores», y en consecuencia no sobrevivientes. Por otra parte, aproximadamente un 70% de los pacientes en ambos grupos se mantuvieron sin cambiar de estadio de la GOLD. Es decir, la mayoría de los pacientes se mantienen estables a lo largo de la evolución de su enfermedad. Se destacan, de estos hallazgos, algunos aspectos importantes: 1) El seguimiento de al menos 8 años (muchos por 10-12 años) en los sobrevivientes representan el 40-50% del tiempo potencial de sobrevida en un paciente diagnosticado con EPOC entre los 50-60 años, sugiriendo que es realmente representativo de lo que pasa en la «vida real» de un paciente con EPOC; y 2) Que el porcentaje de pacientes que declinan rápido (y por lo tanto empeoran de estadio de la GOLD) son similares a los publicados en otros estudios, lo que le

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [jpdetorres@unav.es](mailto:jpdetorres@unav.es) (J.P. de Torres).

da validez externa a los hallazgos. Los autores mencionan algunas limitaciones entre las que destacan que se trata fundamentalmente de una población de sexo masculino, que a lo largo del período de seguimiento han aparecido nuevas terapias que seguramente tienen impacto en la evolución natural de la enfermedad, y que no se recogieron de manera consistente las exacerbaciones anuales de cada paciente, sabiendo que estas pueden tener impacto en el declinar de la función pulmonar.

La permanencia de una gran proporción de pacientes en el mismo estadio de GOLD por un tiempo prolongado es consistente con un reporte reciente que indica que cerca de la mitad de los pacientes con EPOC llegan a ese diagnóstico sin haber tenido una caída rápida de la función pulmonar<sup>5</sup>. En ese estudio, se planteó que el grupo de individuos con EPOC sin caída rápida del FEV1, pueden haberlo desarrollado por el hecho de haber partido ya con una función comprometida desde temprana edad, bien sea por problemas genéticos, insultos durante la infancia, como el asma e infecciones durante el periodo posnatal de crecimiento del pulmón. Finalmente, el hecho de que una proporción cercana al 10% de los pacientes mejoren la función pulmonar al grado de ganar un grado en la escala GOLD es muy significativo. Será posible que estos pacientes en realidad están reparando el pulmón? Hasta ahora todos hemos estado intentando desacelerar el proceso de caída de la función, pero estos hallazgos nos deben hacer recapacitar y plantearnos que si es posible recuperar al menos parcialmente la función perdida.

Los presentes hallazgos pueden tener importantes implicaciones en la interpretación de la evolución de la EPOC<sup>6</sup> y del impacto

que tienen los tratamientos sobre ella. Los participantes de este estudio observacional fueron tratados de acuerdo a las normativas existentes en su momento, y reflejan probablemente la «vida real y evolución» de los pacientes que habitualmente vemos en nuestras consultas. Esto indica que lo que hacemos día a día con nuestros pacientes sí tiene un impacto real en la evolución del EPOC, logrando así que la mayoría se mantengan en el mismo estadio de severidad espirométrica e incluso algunos mejoren. Esto cambia totalmente la visión nihilista que tenemos de una enfermedad que las guías consideran actualmente «usualmente progresiva».

## Bibliografía

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347–65.
2. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marín JM, Córdoba E, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: The experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1015–21.
3. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:44–52.
4. de-Torres JP, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Sánchez-Salcedo P, Zagaceta J, et al. Is COPD a progressive disease? A long term bode cohort observation. *PLoS One.* 2016;11:e0151856.
5. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015;373:111–22.
6. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:709–21.