

Introducción

Francisco García Ríos

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

A lo largo de las últimas décadas se han acumulado evidencias crecientes que sitúan a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como un problema socio-sanitario de primera magnitud, al identificarla como una importante causa de mortalidad y morbilidad¹. Por ello resulta esencial identificar intervenciones terapéuticas que puedan resultar eficaces en estos pacientes, sobre todo si se tiene en cuenta que la EPOC se define como un estado prevenible y tratable².

La historia natural de la EPOC se ha interpretado esencialmente a partir de la pérdida progresiva de la función pulmonar³. En las fases iniciales, a pesar del deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), los pacientes pueden permanecer prácticamente asintomáticos. A medida que avanza la enfermedad, aumentan tanto la intensidad como la frecuencia de los síntomas, con disnea y pérdida de calidad de vida relacionada con la salud. De forma paulatina, la disnea, la limitación física y las exacerbaciones se hacen más intensas, hasta que originan incapacidad o precipitan el fallecimiento.

Aunque en la propia definición de la EPOC queda implícito que el deterioro progresivo de la función pulmonar es un elemento clave en su evolución, otros parámetros clínicos también resultan útiles para estimar su pronóstico, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad⁴. Además, el desarrollo y la progresión de la enfermedad pueden variar mucho de unos pacientes a otros, lo que evidencia una gran variabilidad fenotípica. Existe una notable heterogeneidad en la presentación clínica, la gravedad y la velocidad de progresión de la enfermedad⁵. Así, hay pacientes que no alcanzan en su desarrollo el máximo nivel de función pulmonar que les correspondería, algunos tienen exacerbaciones mucho más frecuentes que la media, otros experimentan un deterioro funcional más rápido e incluso en otros casos hay un acusado grado de reversibilidad bronquial asociado. Por lo que respecta a las exacerbaciones, se ha comprobado que contribuyen a la progresión de la enfermedad, pero la comorbilidad asociada a la EPOC también puede aumentar la susceptibilidad a aquéllas⁶.

No obstante, pese a todos estos condicionantes, la realidad es que la EPOC no se diagnostica hasta que se en-

cuentra avanzada. El hecho de atribuir la limitación funcional a la propia edad, el diagnóstico preferente de otras situaciones mórbidas asociadas a la EPOC o la atribución de los síntomas al efecto del tabaco contribuyen sin duda a que muchos pacientes con EPOC leve o moderada no estén diagnosticados ni tratados⁷. Desafortunadamente, un numeroso grupo de estos pacientes comienza el tratamiento cuando ya ha experimentado un importante deterioro clínico y funcional, con lo que las posibilidades de mejoría resultan más limitadas y el propio ciclo patogénico de la enfermedad se potencia, puesto que, a medida que la función pulmonar experimenta un mayor deterioro, se originan más incapacidad y más exacerbaciones. Por lo tanto, es importante planificar intervenciones precoces que puedan modificar esta progresión.

Para su adecuada interpretación, resulta necesario considerar antes las fases teóricas de cualquier intervención encaminada a frenar el deterioro de la EPOC. En una primera etapa es posible obtener cierto grado de mejoría aguda. El aumento del calibre de las vías aéreas podría incrementar el flujo aéreo y disminuir el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación, con lo que mejoraría la disnea y aumentarían tanto la capacidad física como la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, esta mejoría probablemente será limitada, hasta alcanzar una meseta que caracteriza la segunda fase de la intervención. Esta etapa depende del grado de reversibilidad de la enfermedad, puesto que, mientras que algunos cambios estructurales incipientes de las vías aéreas pueden revertirse por mecanismos endógenos de reparación, resulta más improbable conseguir la reversión de cambios estructurales más graves.

Como no es probable que se pueda obtener una mejoría absoluta y conseguir la curación completa, el paciente alcanzaría una tercera fase, en la que volverá a experimentar una pérdida progresiva de capacidad funcional. Sin embargo, si los mecanismos fisiopatológicos implicados en el deterioro se ven afectados por el tratamiento, se puede lograr que el declive funcional resulte más lento. De este modo los pacientes tratados ganarían años de vida antes de llegar a un grado de deterioro importante, que se manifieste como incapacidad o incluso muerte. La posibilidad de alcanzar esta tercera fase se confirma por el efecto de la supresión del tabaquismo, que hasta el momento ha demostrado ser la única intervención capaz de enlentecer el deterioro funcional en la EPOC. Así, la tasa de declive del FEV₁ en los fumado-

Correspondencia: Dr. F. García Ríos.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: fgr01m@gmail.com

res del Lung Health Study que abandonaron el hábito al inicio del estudio fue casi la mitad que la de quienes continuaron fumando⁸.

En general, los ensayos clínicos son el instrumento más adecuado para evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, tampoco están exentos de limitaciones, que fundamentalmente proceden de la selección de pacientes, de la planificación de los períodos de lavado, del diseño de la intervención y del tratamiento aplicado al grupo de control, del tiempo de seguimiento, de la definición de las variables y del efecto esperable, así como del análisis estadístico aplicado. Por ello la trascendencia asistencial de los ensayos clínicos no siempre resulta tan elevada como a priori cabría esperar. En ocasiones proporcionan resultados contradictorios y no siempre son comparables ni extrapolables a las situaciones clínicas habituales. Además, los análisis globales mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis tampoco proporcionan resultados absolutamente concordantes.

Como es obvio, los ensayos clínicos realizados en la EPOC no están exentos de algunos de estos problemas. Quizá uno de los más importantes provenga de la propia definición de sus objetivos. Es evidente que la mortalidad resulta la variable más relevante y, aunque es fácil reconocer la muerte, no es tan fácil identificar la relacionada con la enfermedad. La falta de especificación en los certificados de defunción, el fallecimiento por otros trastornos clínicos que se ven agravados por la coexistencia de la EPOC o la propia contribución de ésta como factor de riesgo cardiovascular pueden llevar a que se infravalore la mortalidad atribuible a la EPOC. Un enfoque complementario podría dirigirse a la intervención sobre variables que han demostrado ser predictoras independientes de mortalidad, tales como el FEV₁, el índice de masa corporal, la relación entre capacidad inspiratoria y capacidad pulmonar total, la capacidad de ejercicio (evaluada como consumo de oxígeno pico o distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min), la disnea, la presión arterial de oxígeno, la proteína C reactiva o la puntuación global del índice BODE⁹.

Por otra parte, la evaluación del impacto de una intervención centrada en exclusiva en la mortalidad no informa necesariamente de su efecto sobre el grado de sufrimiento e incapacidad que la enfermedad origina en el paciente, ni sobre su impacto sociosanitario de la enfermedad. La dificultad que entraña definir la respuesta a una intervención farmacológica en la EPOC se agrava por su carácter multifactorial, pues coexisten cambios patológicos, como la hipersecreción de moco, la obstrucción de las vías aéreas y la disminución de la retracción elástica, con la pérdida de masa muscular y los efectos cardiovasculares sistémicos¹⁰. Además, es sobradamente conocida la escasa relación que existe entre la limitación al flujo aéreo, evaluada por el FEV₁, y la gravedad de los síntomas o del deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud. Por dicho motivo, el registro del FEV₁ puede no resultar suficiente para describir la efectividad de intervenciones terapéuticas en pacientes individuales¹¹, y sería recomendable considerar también objetivos centra-

dos en el paciente, como síntomas, exacerbaciones, capacidad de ejercicio y calidad de vida, así como quizá también biomarcadores que reflejen el efecto en la inflamación sistémica y de las vías aéreas.

No obstante, el FEV₁ se mantiene como la principal variable para evaluar la eficacia de ensayos clínicos farmacológicos sobre la progresión de la EPOC, especialmente cuando se acompaña de variables secundarias basadas en síntomas. Sin embargo, parece recomendable que también se consideren la capacidad inspiratoria, sobre todo cuando se esperen cambios en la hiperinsuflación pulmonar, y los gases arteriales en intervenciones que afecten al impulso inspiratorio o al equilibrio ventilación-perfusión⁹.

Otro aspecto no suficientemente contemplado es la definición del mínimo cambio relevante, entendido como la menor diferencia en la puntuación de una variable que sería percibida como importante, beneficiosa o perjudicial y que podría llevar al paciente o al médico a considerar un cambio en el tratamiento¹². La estimación del mínimo cambio relevante de una variable puede realizarse por procedimientos estadísticos, basados en su varianza y en sus propiedades distributivas en poblaciones de pacientes no tratados, por consenso, según criterios de pacientes o médicos, o a partir de referencias externas que comparan los cambios en la variable de interés con otros parámetros clínicamente importantes⁹. Algunas estimaciones de mínimos cambios relevantes en la EPOC consideran 4 unidades del cuestionario St. George¹³, una unidad en el índice transicional de disnea¹⁴, 100-140 ml en el FEV₁¹⁵, 10 W en la máxima potencia de ejercicio¹⁶, 37-71 m en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min¹⁷ o una exacerbación al año¹⁸. Es obvio que no todas las diferencias estadísticamente significativas que se obtienen en ensayos clínicos superan el mínimo cambio relevante.

Por todo lo comentado, es recomendable hacer una evaluación crítica de la información suministrada sobre las intervenciones en la EPOC. Sólo así será posible trasladar de forma eficiente estos datos a la práctica clínica. Con este espíritu, en el presente suplemento se revisarán las limitaciones metodológicas de los principales ensayos clínicos sobre la EPOC, centrándose de forma especial en el impacto clínico de los estudios sobre mortalidad y progresión de la enfermedad.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mannino DM, Homa DM, Akinami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:1-16.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-46.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1:1645-8.

4. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
5. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:627-43.
6. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J*. 2003;21 Suppl 41:46-53.
7. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
8. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:675-9.
9. Cazzola M, MacNee W, Martínez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31:416-69.
10. Edwards N. A framework for future trials: guidelines on developing COPD drugs. *GCPJ*. 2004;11:1-5.
11. Jones PW, Agustí AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:822-32.
12. Schunemann HJ, Guyatt GH. Commentary – goodbye M(C)ID! Hello MID, where do you come from? *Health Serv Res*. 2005;40:593-7.
13. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *J COPD*. 2005;2:75-9.
14. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *J COPD*. 2005;2:99-103.
15. Make B, Casaburi R, Leidy NK. Interpreting results from clinical trials: understanding minimal clinically important differences in COPD outcomes. *COPD*. 2005;2:1-5.
16. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *J COPD*. 2005;2:137-41.
17. Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *J COPD*. 2005;2:125-9.
18. Calverley PMA. Minimal clinically important difference – exacerbations of COPD. *J COPD*. 2005;2:143-8.