



## Editorial

## Valoración de la EPOC: regreso al futuro

## COPD Evaluation: Back to the Future

José Luis Izquierdo Alonso

Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara, España

En medicina no es infrecuente que viejas técnicas o conceptos que han permanecido en el olvido durante años resurjan con fuerza en un determinado momento y se reincorporen a la práctica clínica. En ocasiones, estos vaivenes obedecen a simples modas; en otros casos, se trata de ideas que eran correctas desde el inicio pero que se abandonaron ante la imposibilidad de que pudieran implementarse en la clínica. El desarrollo de nuevas tecnologías puede revitalizarlas y originar en un determinado momento cambios en la forma de entender o de tratar una enfermedad.

Actualmente, las normativas SEPAR-ALAT, American Thoracic Society (ATS)-ERS y Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD) definen la EPOC y valoran su gravedad por criterios espirométricos, y dan la impresión de que debemos enfocar nuestros esfuerzos en tratar un valor de volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y dejar al paciente en un segundo lugar<sup>1</sup>. Esta excesiva ponderación de los valores de la espirometría forzada ha limitado el diseño de estrategias adaptadas al paciente, tanto en el campo clínico como en la investigación. La pregunta que debemos hacernos en este momento es: ¿debe tratarse del mismo modo un paciente de 50 años con un 50% de FEV<sub>1</sub> que otro de 80 años con la misma función pulmonar? Esta misma pregunta es igualmente válida para la presencia o no de enfisema, para la presencia o no de «rasgos asmáticos», etc. Por este motivo, en los próximos años, el principal reto en el tratamiento de la EPOC va a ser la identificación de diferentes fenotipos de la enfermedad, que nos permitan avanzar en la valoración clínica, en el protocolo terapéutico y en un mejor conocimiento de las vías patogénicas<sup>2</sup>.

Esta forma de entender la EPOC, que parece novedosa y que el NHLBI americano ha avalado recientemente, supone volver la vista atrás. Laennec, en su clásica descripción de los síntomas del enfisema, observó 2 grandes grupos de pacientes en relación con el grado de tos y expectoración, con una notable mezcla entre ambos. Hace medio siglo, en el Simposio Ciba, aparece por primera vez el concepto de enfermedad pulmonar crónica no específica, y hace referencia al término clínico de bronquitis crónica y enfermedad obstructiva generalizada. Ésta última, a su vez, se diferenciaba entre enfisema y asma. En 1975 aparece el

término de EPOC, la ATS y el American College of Chest Physicians la definieron como una enfermedad de etiología incierta caracterizada por un persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada. Es en 1987 cuando la ATS añade a la definición funcional un concepto morfológico, consistente en una alteración estructural que afecta a las vías aéreas y al parénquima pulmonar. En ese momento se hace mención también al fenotipo de bronquitis crónica y al enfisema. Durante varias décadas todas las normativas y los textos han mantenido referencias a los «diferentes tipos de EPOC». Sin embargo, tras la publicación de la GOLD en 2001, se han eliminado aspectos clave relacionados con la heterogeneidad de la enfermedad y prima la simplicidad de los valores espirométricos. Esta forma de entender la EPOC ha podido ser útil en un determinado momento para trasladar mensajes sencillos a grandes poblaciones, pero actualmente condiciona un mayor progreso en el tratamiento de la enfermedad. Resulta difícil poder avanzar si la investigación se fundamenta en el punto de corte de un valor espirométrico y no en el paciente. Para mejorar el conocimiento de la EPOC será necesario un abordaje en varios frentes (imagen, marcadores biológicos, pruebas de función respiratoria, variables clínicas, etc.). En esta línea de trabajo, uno de nuestros primeros objetivos será clarificar el papel del enfisema pulmonar en la EPOC.

Aunque en muchos textos se asimila el término EPOC a enfisema pulmonar, como ya observó Thurlbeck hace más de 3 décadas<sup>3</sup>, aproximadamente el 20% de los sujetos con más de un 30% del tejido pulmonar con lesiones enfisematosas no tenía EPOC. Además, aproximadamente el 40% de los pacientes con las formas más graves de enfisema (puntuación mediante el sistema del panel superior al 65%) no tenía EPOC clínicamente relevante. Más recientemente Hogg<sup>4</sup> ha descrito que la extensión y la gravedad del enfisema macroscópico no se correlacionaron con el grado de obstrucción medido preoperatoriamente en 407 pacientes a los que se les realizó resección pulmonar. Cuando la valoración se ha realizado con una TAC en vez de mediante histología, autores como Gelb<sup>5</sup> han descrito una pobre correlación entre la presencia de enfisema y los valores del FEV<sub>1</sub>. Estos datos apoyan la necesidad de realizar estudios que analicen la contribución del enfisema pulmonar en la limitación al flujo aéreo.

Hace aproximadamente 2 décadas, el grupo de Montreal propuso la hipótesis de que el enfisema pulmonar que se puede observar en fumadores puede adoptar 2 patrones destructivos

Véase contenido relacionado en doi: 10.1016/j.arbres.2009.09.013  
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

(fundamentalmente panacinar [EP] y centroacinar [EC]), con un comportamiento mecánico diferente; uno (el EP) con distensibilidad elevada y elasticidad reducida, y otro (el EC) con distensibilidad normal o reducida para similares valores de elasticidad<sup>6</sup>. Además, los hallazgos patológicos en las vías aéreas son diferentes en ambos procesos, ya que las pequeñas vías aéreas de los pulmones con lesiones enfisematosas EC presentan más cambios patológicos. El hallazgo más importante de estos estudios es que en el EC la limitación al flujo aéreo depende de las anomalías en las pequeñas vías aéreas, lo que justifica la existencia de respuestas terapéuticas favorables con broncodilatadores e incluso con corticoides en pacientes con enfisema pulmonar. Por el contrario, la pérdida de elasticidad pulmonar es el principal causante de la limitación ventilatoria en el enfisema EP. Cuando ambos procesos coexisten en un mismo paciente, lo que ocurre en al menos el 50% de los casos, este patrón se mantiene y predomina un mecanismo u otro en función de la lesión predominante<sup>7</sup>. El grupo de Vancouver ha confirmado estos hallazgos con peculiaridades específicas en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina<sup>8</sup>. Esta información nos ayuda a interpretar la pobre correlación que existe entre los hallazgos de la TAC y el FEV<sub>1</sub> y, al mismo tiempo, permite que el desarrollo de las técnicas de imagen nos ayude a conocer mejor diferentes aspectos de la EPOC, que pueden ser claves para entender la patogenia, la expresión clínica y la respuesta a diferentes tratamientos.

En la TAC, el enfisema se presenta como áreas de baja atenuación y es posible identificar diferentes patrones de destrucción. En el enfisema EC pueden verse áreas de baja atenuación localizadas cerca de los vasos, en el centro del lóbulo secundario. En el enfisema EP, la destrucción es uniforme, con una tendencia a localizarse en regiones basales. Aunque hay autores que indican que la cuantificación del enfisema pulmonar mediante la utilización de parámetros densitométricos podría ser una exploración sensible y específica en la evaluación del progreso de la enfermedad, la mayor parte de los protocolos no evalúan el tipo de lesión y la evidencia actual es insuficiente para realizar recomendaciones sobre la utilización de la TAC en el tratamiento clínico del enfisema. Sin embargo, la TAC sí ha demostrado su utilidad en casos concretos, como en la selección de pacientes para cirugía de reducción de volumen. El desarrollo de nuevas tecnologías (nuevas TAC, RNM con gases hiperpolarizados, etc.) podría ayudarnos a identificar mejor los cambios que se producen en la EPOC y a entender mejor su patogenia. Recientemente, De Meo et al<sup>9</sup> han descrito que la destrucción enfisematosas apical o basal podrían estar influenciadas por genes diferentes. Estas observaciones apoyan datos clásicos en los que se describía un mayor predominio de lesiones EC en campos superiores y un predominio de lesiones EP en lóbulos inferiores, lesiones que posiblemente están mediadas por mecanismos patogénicos diferentes<sup>6</sup>.

En este número de archivos de bronconeumología, Torres et al<sup>10</sup> analizan mediante la TAC el grado de destrucción enfisematosas utilizando para esto el análisis de la atenuación inspiratoria de la densidad pulmonar y el grado de atrapamiento aéreo mediante la atenuación espiratoria. Los autores evalúan también las diferencias regionales de estos cambios y su correlación con el FEV<sub>1</sub> y el índice BODE. La principal conclusión de este estudio, realizado en 55 pacientes varones con EPOC estable seleccionados de forma secuencial, es que los parámetros de obstrucción de la vía aérea se correlacionaron con la atenuación de los lóbulos inferiores en espiración, mientras que los parámetros de hiperinsuflación se correlacionaron con la atenuación en inspiración. Esta relación no se observó con el índice BODE.

Los resultados que presentan los autores son difíciles de interpretar en algunos apartados, ya que los datos de los diferentes grupos no siempre son consistentes, la correlación con el FEV<sub>1</sub> o con CI/CPT es significativa pero baja, y la relevancia clínica de estos hallazgos no está establecida. Una limitación de

este estudio es el pequeño tamaño de la muestra. Si además de analizar grupos pequeños, se utilizan puntos de corte de la clasificación GOLD, que son arbitrarios, y si las diferencias en el FEV<sub>1</sub> entre los grupos III y IV son muy pequeñas (1,11 L frente a 1,13 L), es fácil que el solapamiento de las lesiones y la variabilidad de la técnica dificulten la obtención de resultados concluyentes. Estudios previos con un mayor número de sujetos<sup>11</sup> han descrito que la gravedad del enfisema varía ampliamente, incluso en pacientes con el mismo estadio de EPOC. Estos mismos estudios observaron que los pacientes con más enfisema tenían menor IMC y peor calidad de vida, lo que contrasta con la ausencia de correlación con el índice BODE en este trabajo. Las dificultades de aplicar el índice BODE en poblaciones concretas<sup>12</sup> y alguna de las limitaciones metodológicas enumeradas previamente pueden justificar los resultados.

El estudio de las variaciones regionales puede ser muy relevante para entender mejor la EPOC. En este apartado, los datos de los autores también son difíciles de interpretar. Al margen de haber evaluado los niveles de atenuación, un análisis visual, al menos semicuantitativo<sup>11</sup>, podría haber ampliado la información sobre la presencia real o no de enfisema macroscópico y de su predominio histológico. Finalmente, este estudio se ha realizado en varones, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a la población general, ya que las mujeres muestran peculiaridades en la presentación del enfisema pulmonar<sup>13</sup>.

Sin duda, las nuevas técnicas de imagen pueden revitalizar la valoración del enfisema pulmonar al no tener que recurrir a estudios histológicos, pero para que puedan aportar información relevante, deberán estar adecuadamente estandarizadas. Durante 2 décadas se han publicado múltiples estudios transversales que han confirmado la pobre correlación entre el FEV<sub>1</sub> y el enfisema valorado por la TAC. Para seguir avanzando es preciso mirar al pasado y tener presente la heterogeneidad no sólo de la EPOC, sino del propio enfisema<sup>6,14</sup>. Al mismo tiempo, hay que mirar al futuro con el diseño de estudios longitudinales que valoren la relevancia clínica de los hallazgos obtenidos con las técnicas de imagen. Un claro ejemplo en este sentido ha sido el estudio NETT<sup>15</sup>, que ha dejado patente la importancia del enfisema y de sus características al margen del FEV<sub>1</sub>.

## Bibliografía

1. Kerstjens HA. The GOLD classification has not advanced understanding of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:212-3.
2. García-Aymerich J, Agustí A, Barberá JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:129-38.
3. Thurberck WM. Aspects of chronic airflow obstruction. *Chest.* 1977;72:341-9.
4. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, Paré PD, et al. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax.* 1994;49:473-8.
5. Gelb AF, Schein M, Kuei J, Tashkin DP, Müller NL, Hogg JC, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am rev respir Dis.* 1993;147:1157-61.
6. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1385-90.
7. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzi H, Cosio MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: Pathological and mechanical implications. *Eur Respir J.* 1994;7:664-71.
8. Kim WD, Ling SH, Coxson HO, English JC, Yee J, Levy RD, et al. The association between small airway obstruction and emphysema phenotypes in COPD. *Chest.* 2007;131:1372-8.
9. De Meo DL, Hersh CP, Hoffman EA, Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:42-8.
10. Torres I, Allona M, Martínez M, Lores V, Rojo B, García-Río F, et al. Diferencias en función de la gravedad de la atenuación pulmonar en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:56-63.
11. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:932-7.
12. Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: The updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
13. Martínez FJ, Curtis JL, Scirba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:243-52.
  14. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Pérez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:332-7.
  15. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059-73.