



## Editorial

## Variabilidad en la EPOC. Una visión a través del estudio PLATINO

## Variability in COPD: The PLATINO Study Viewpoint

María Victorina López Varela<sup>a,\*</sup> y María Montes de Oca<sup>b</sup><sup>a</sup> Laboratorio de Función Pulmonar, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay<sup>b</sup> Departamento de Neumología, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia e impacto socioeconómico en el mundo. Es la única enfermedad crónica cuya morbimortalidad mantiene un incremento sostenido. Para su diagnóstico las normativas de las últimas décadas establecen claramente la necesidad de realizar una espirometría para confirmar la presencia de obstrucción al flujo aéreo<sup>1,2</sup>.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones proporcionan información sobre la elevada prevalencia de la EPOC<sup>3-7</sup>, con una cifra global estimada del 10%<sup>8</sup>.

Por otra parte, la EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, con una importante variabilidad interpersonal en sus características biológicas, presentación clínica, funcional y radiológica, así como en su progresión<sup>9,10</sup>.

El estudio ECLIPSE<sup>11</sup> ha mostrado que individuos con igual grado de limitación al flujo aéreo tienen importantes diferencias en los síntomas, capacidad de ejercicio, exacerbaciones y calidad de vida, lo que probablemente implicaría un pronóstico y tratamiento diferentes.

Esta variabilidad interpersonal de la EPOC no se describe adecuadamente con el análisis aislado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), lo que ha llevado a intentar caracterizar la enfermedad sobre la base de diferentes atributos o fenotipos.

Recientemente, en individuos con EPOC fenotipo se ha definido como «Un único o una combinación de atributos que describe diferencias en la presentación clínica, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o mortalidad»<sup>12</sup>. Individuos con igual fenotipo tendrían mecanismos anatómicos o fisiológicos similares para guiar en lo posible la conducta terapéutica.

En el año 2005 se publicaron los primeros datos de prevalencia de EPOC en Latinoamérica, provenientes del estudio Proyecto LATinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO)<sup>7</sup>. Es un estudio poblacional, de diseño transversal, realizado en 5 ciudades (São Paulo, Ciudad de México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas) para medir la prevalencia de EPOC en individuos de 40 años y más, mediante un cuestionario validado y espirometría pre y posbroncodilatador<sup>13</sup>. Para el diagnóstico y la

estratificación de la gravedad de la enfermedad se utilizó el criterio de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>1</sup>.

La situación epidemiológica de la EPOC en estos países en desarrollo resulta inquietante, con cifras de prevalencia que van del 7,8% en Ciudad de México al 19,7% en Montevideo<sup>7</sup>. Otros datos de PLATINO indican que la EPOC es con frecuencia subdiagnosticada (89%), diagnosticada de forma incorrecta (63%) y subtratada, ya que solo una cuarta parte de los enfermos reciben tratamiento<sup>14,15</sup>. Uno de los principales factores relacionado con estos problemas es la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica<sup>16</sup>. Todo esto genera un verdadero desafío para los programas de salud pública. Pero más allá de los datos sobre epidemiología de la EPOC en Latinoamérica, el estudio PLATINO ofrece una oportunidad única para estudiar las características de la enfermedad y potenciales fenotipos (heterogeneidad de la EPOC) en una muestra poblacional. Independientemente de la gravedad, entre los individuos diagnosticados como EPOC en PLATINO es posible caracterizar subgrupos de pacientes (potenciales fenotipos) según síntomas, estado de salud, limitación al esfuerzo, repercusión sobre el estado nutricional, respuesta a los broncodilatadores, presencia de exacerbaciones y comorbilidades<sup>17-19</sup>.

Si se estratifica los sujetos con EPOC por gravedad (criterio GOLD), los individuos en estadios 3-4 comparados con aquellos en estadio 2 presentan: más disnea según la escala modificada del Medical Research Council (mMRC + 2, 62,2% vs. 27,1%), mayor limitación al ejercicio (80,8% vs. 55,8%) y peor estado de salud (buena a excelente, 32,6% vs. 58,6%)<sup>16</sup>. Sin embargo, algunos individuos en estadios avanzados presentan poca disnea y limitación al esfuerzo y relatan buen estado de salud, mientras que sujetos con enfermedad leve relatan mucha disnea, incapacidad funcional y deterioro de su estado de salud. Si bien los individuos con EPOC se ubican mayoritariamente en la categoría de bajo peso a normal (27,4% con bajo peso o normal vs. 10% con sobrepeso)<sup>17</sup>, un subgrupo de pacientes en estadios avanzados son obesos. Aunque la reactividad aguda a los broncodilatadores<sup>18</sup> predomina en individuos con enfermedad leve (51,2% en estadio 1 vs. 6,8% en estadios 3-4) y las exacerbaciones<sup>19</sup> son más frecuentes en la enfermedad avanzada (28,9% en estadios 3-4 vs. 4,2% en estadio 1), en cada estadio de la enfermedad es posible distinguir subgrupos de individuos con mayor reactividad bronquial, o que se exacerbaban más. Un aspecto,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victorina.lopezvarela@gmail.com (M.V. López Varela).

no menor, que surge del estudio PLATINO es la diferencia de la EPOC por género<sup>20</sup>. En relación a los hombres, las mujeres con EPOC presentan más disnea, peor estado de salud, más limitación física, mayor respuesta a los broncodilatadores, menor repercusión nutricional, mayor número de exacerbaciones, más comorbilidades y más gravedad de la enfermedad con menor consumo de tabaco.

Todos estos datos muestran de nuevo y ahora, en una población no seleccionada, la gran variabilidad interpersonal de las manifestaciones clínicas de la EPOC. Esta información puede ayudar a clasificar los pacientes en distintos subgrupos o fenotipos con probables implicaciones pronóstica o terapéutica, tanto para fines clínicos como de investigación.

Solo el seguimiento de los pacientes a largo plazo permitirá entender mejor la complejidad de la EPOC y la verdadera relevancia clínica de los potenciales fenotipos. Este es el futuro. La naturaleza transversal de la primera fase de PLATINO no permitió proporcionar datos sobre la historia natural de la EPOC, en términos de morbilidad, discapacidad y mortalidad. En el año 2008 se inició la segunda fase de PLATINO: el estudio de la cohorte PLATINO. Un estudio de seguimiento de los individuos participantes de la muestra original, 5 años después, utilizando igual cuestionario y espirometría, agregando extracción de muestra de sangre para el análisis de marcadores inflamatorios y genética.

A la fecha se ha completado el seguimiento de los primeros dos centros, Montevideo y Santiago de Chile, con una excelente tasa de respuesta (85%), y se han recolectado datos de incidencia, mortalidad y evolución clínica de los individuos con EPOC. Esto sin duda permitirá caracterizar y conocer mejor la gran variabilidad interpersonal evidenciada en la fase inicial del estudio. Definitivamente, son muchos los objetivos y oportunidades de investigación que se abren con los datos recolectados en esta segunda fase del proyecto. En principio se pretende verificar la estabilidad del diagnóstico utilizado en el estudio PLATINO (espirometría post broncodilatadores), evaluar las diferentes definiciones de la enfermedad y describir la historia natural de la EPOC en una muestra de individuos de 45 años o más y en los diferentes fenotipos propuestos, en términos de supervivencia, morbilidad, capacidad funcional y laboral, calidad de vida, hospitalizaciones, exacerbaciones y comorbilidades, entre otros. En tanto PLATINO en su fase inicial ha permitido caracterizar la variabilidad interpersonal de la EPOC, los datos que comienzan a surgir del estudio de cohorte (fase de seguimiento) permitirán validar estos fenotipos y sus consecuencias, aproximándonos al conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis,

- management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
2. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:271-81.
3. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and under-diagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
4. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2000;160:1683-9.
5. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: A large population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:753-60.
6. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370:741-50.
7. Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, López MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet.* 2005;366:1875-81.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28:523-32.
9. García Aymerich J, Agustí A, Barbera JA, Belfa J, Ferrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:129-38.
10. Sobradillo P, García Aymerich J, Agustí A. Fenotipos clínicos de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:8-11.
11. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al., ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31:869-73.
12. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
13. Menezes AM, Victora CG, Pérez-Padilla R. The Platino Project: Methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4:15.
14. Tálamo C, de Oca MM, Halbert R, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, et al. Diagnostic labelling of chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities. *Chest.* 2007;131:60-7.
15. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:58-64.
16. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert RJ, Pérez-Padilla R, López MV, Muiño A, et al. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Respir Med.* 2009;103:1376-82.
17. Montes de Oca M, Tálamo C, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, López MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin American cities: The PLATINO study. *Respir Med.* 2008;102:642-50.
18. Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, López MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:29-35.
19. Montes de Oca M, Tálamo C, Halbert RJ, Pérez-Padilla R, López MV, Muiño A, et al. Frequency of self-reported COPD exacerbation and airflow obstruction in five Latin American cities The Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) Study. *Chest.* 2009;136:71-8.
20. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Pérez-Padilla R, Tálamo C, et al. Sex-Related differences in COPD in five Latin American cities: The PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010;36:1034-41.