



Parámetros de evaluación reportados por el paciente en la EPOC

Virginia Moya, David Nieto y José María Marín*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

RESUMEN

Palabras clave:

EPOC
Disnea
Calidad de vida
Capacidad de ejercicio
Parámetros relacionados con el paciente

La perspectiva que los pacientes con EPOC tienen de la enfermedad no coincide necesariamente con la del médico especialista. A este último le interesa principalmente evaluar y controlar el deterioro de la función pulmonar, ya que este aspecto define la presencia de la enfermedad y establece su gravedad. Sin embargo, al paciente lo que le preocupa son sus síntomas (sobre todo la disnea), su limitación para realizar actividades de la vida diaria y el deterioro progresivo de su calidad de vida. Estos aspectos se han denominado "parámetros reportados por el paciente" (PRP). En la clínica diaria, el médico sí se interesa por los PRP; sin embargo, los ensayos clínicos de nuevos fármacos o terapias para el tratamiento de la EPOC rara vez incluyen en su diseño la determinación de PRP como objetivos de eficacia. Esta praxis está cambiando con los últimos ensayos.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Patient-reported parameters in chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Keywords:

COPD
Dyspnea
Quality of life
Exercise capacity
Patient-related parameters

Patients' and specialist physicians' perspectives of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) do not always coincide. Specialists are mainly interested in evaluating and monitoring pulmonary function deterioration, since this feature is the hallmark of the disease and indicates its severity. However, patients worry more about their symptoms (especially breathlessness), limitations for activities of daily living and progressive impairment of quality of life. These elements have been called "patient-reported parameters" (PRP). These parameters are of interest to physicians in daily clinical practice but clinical trials of new drugs or therapies for the treatment of COPD rarely include PRP determination in their design as measures of efficacy, although a change can be discerned in the latest trials.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definición

Sólo los pacientes pueden comunicar al médico y darle a conocer su perspectiva de la enfermedad y de los cambios producidos por la intervención médica. Incluso cuando se estudia el efecto de tratamientos, el paciente puede ser la única información. Por tanto, los parámetros reportados por el paciente (PRP) son las medidas estándares del dolor o la disnea. La Administración de Estados Unidos, que controla los estudios relacionados con nuevos fármacos, reconoce la necesidad de incorporar la opinión del paciente y de incluir variables de PRP en los ensayos clínicos sobre efectividad y seguridad de nuevos fármacos¹.

El estudio de los PRP (*patient-reported outcomes*) es actualmente obligado en investigación clínica y tiene su origen en el desarrollo científico y social durante el siglo xx. Los PRP incluyen: la sintomato-

logía de la enfermedad, el estado general de salud y la alteración en la calidad de vida relacionada con la salud ocasionada por la enfermedad específica.

En este capítulo, se revisan: *a)* el concepto de PRP; *b)* su aplicación en la práctica clínica, y *c)* su uso en la investigación en el área de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Pronóstico en EPOC

El "pronóstico" de una enfermedad es un concepto que tradicionalmente hace referencia al tiempo que el individuo tiene de vida desde que el médico diagnostica la enfermedad específica. Al igual que en la mayoría de enfermedades crónicas, en el caso de la EPOC, los estudios epidemiológicos sobre el pronóstico se han centrado en la investiga-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmmarin@unizar.es (J.M. Marín).

ción del deterioro de la función del órgano y la mortalidad asociada a esta enfermedad. Desde la última década del siglo xx, los efectos de la enfermedad, y por tanto del pronóstico, tienden a centrarse especialmente en "el paciente"². En esta línea de pensamiento, además de la mortalidad como efecto principal de la enfermedad, se tienen en cuenta otras consecuencias, como el deterioro en la calidad de vida, la sintomatología, la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la utilización de recursos sanitarios y los costes económicos de la enfermedad para el paciente y la sociedad³. En el caso de la EPOC, en la tabla 1 aparece la relación entre los efectos de la enfermedad, sus consecuencias concretas y los instrumentos para medirlos. La importancia de cada parámetro de medida vendrá dada por su valor como predictor del tipo de efecto concreto de la enfermedad (p. ej., volumen forzado en el primer segundo [FEV₁] en la mortalidad). Valorar únicamente el potencial de mortalidad de una enfermedad crónica es infravalorar su impacto para el paciente y para la sociedad. En un estudio reciente sobre el impacto de la EPOC en los pacientes que la presentan en el Reino Unido, se indicó que un 73% era incapaz de desarrollar actividades que eran importantes para ellos, como tener relaciones sociales fuera de casa o realizar algún trabajo doméstico⁴. Estos pacientes tenían expectativas muy bajas sobre la ayuda que podía prestarles el sistema sanitario y, en general, tienden a no seguir los consejos médicos. El pronóstico final de la EPOC puede verse así empeorado en elementos como la calidad de vida, no considerados habitualmente.

Seguimiento de la enfermedad

La definición de EPOC incluye en su enunciado la necesidad de determinar la presencia de obstrucción al flujo aéreo. La naturaleza de esta entidad precisamente está definida por el deterioro de los flujos aéreos en el tiempo. El FEV₁ es el parámetro que se recomienda para la establecer la gravedad de la enfermedad y realizar el seguimiento de su evolución en el tiempo^{5,6}. La pérdida acelerada de FEV₁ se considera que se asocia a la aparición de los síntomas del paciente (principalmente disnea), al desarrollo de incapacitación y, finalmente, a la muerte. El valor del FEV₁ se considera así el principal "marcador" del pronóstico de la enfermedad y, por tanto, los objetivos del tratamiento son conseguir un enlentecimiento en la pérdida de función pulmonar, el alivio de los síntomas y, finalmente, un aumento de supervivencia. Sin embargo, la EPOC es una entidad clínica compleja y actualmente se considera que no tiene curación (excepto por el trasplante pulmonar). Pero pese a ello, los pacientes y sus médicos desean mejorar la sintomatología, la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y la calidad de vida general, es decir, lo que consideramos PRP. En muchas enfermedades crónicas, y en especial en la EPOC, la afectación orgánica y funcional no va pareja a las quejas de los pacientes. En el caso de la EPOC, no hay una buena relación entre FEV₁ y disnea o capacidad de ejercicio⁷⁻⁹. Cada vez es más controvertido el

uso de FEV₁ como marcador único de supervivencia en la EPOC¹⁰⁻¹³. Por otro lado, pacientes con EPOC que no muestran mejoras en los flujos aéreos en respuesta a la administración de broncodilatadores pueden presentar mejorías en los PRP¹⁴.

Parámetros principales reportados por el paciente

El médico interroga a su paciente con EPOC en cada visita e intenta conocer el estado del paciente en relación con su enfermedad. Sus preguntas se centran en la sintomatología y en el tipo de actividad que el paciente desarrolla durante el día. Si el tiempo de la consulta es suficiente, también la entrevista hace alusión a la calidad de vida general del paciente y en relación con la EPOC. Por su parte, el paciente suele centrarse casi siempre en la dificultad respiratoria y en la incapacidad provocada por su enfermedad, y que le impide realizar tareas de la vida diaria.

Disnea

La iniciativa internacional para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC (GOLD) indica de forma clara que la disnea es la consecuencia sintomática más evidente de la EPOC y recomienda su medición⁵. Las recomendaciones nacionales e internacionales señalan que debe registrarse el grado de disnea cuantificado mediante escalas tipo MRC (Medical Research Council) (tabla 2). Este tipo de escalas se relacionan bien con el estado de la calidad de vida del paciente, pero mal con su grado de obstrucción medido por el FEV₁¹⁵. De hecho, hoy conocemos que el factor fisiopatológico más importante que determina la dificultad respiratoria durante el esfuerzo en pacientes con EPOC es el desarrollo de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación dinámicos. Estos incrementos de volumen pulmonar que no se moviliza con los movimientos respiratorios se producen incluso con grados de ejercicio pequeño y aeróbicos, como los que se ocasionan durante las actividades de la vida diaria^{16,17}. Por tanto, es posible que la sintomatología esté

Tabla 2

Escala de disnea recomendada para la evaluación clínica de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

| Grado | Dificultad respiratoria |
|-------|---|
| 0 | Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso |
| 1 | Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada |
| 2 | Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso |
| 3 | Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano |
| 4 | La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse |

Tabla 1

Relación entre los efectos de la enfermedad, sus consecuencias clínicas y los instrumentos para su evaluación

| Efectos generales de la enfermedad | Consecuencias concretas | Ejemplos de parámetros sencillos de medida |
|------------------------------------|---|---|
| Clínicos | Episodios clínicos | Hospitalizaciones Exacerbaciones |
| | Deterioro funcional Consecuencias sistémicas | FEV ₁ Índice de masa corporal Capacidad de ejercicio |
| | Mortalidad | Muerte por causas pulmonares Muerte por otras causas |
| Relacionados con el paciente | Calidad de vida | Cuestionarios Escala de actividad de Duke |
| | Síntomas Satisfacción | Cuestionarios (MRC, BDI) Test de satisfacción de Picker |
| Económicos | Directos Indirectos | Hospitalizaciones, visitas médicas, fármacos Pérdida de horas de trabajo |

BDI: Beck Depression Inventory; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MRC: Medical Research Council.

reflejando mejor el deterioro funcional respiratorio del paciente con EPOC que la simple medición del grado de obstrucción. Esta hipótesis se apoyaría en los hallazgos de varios grupos independientes que han demostrado que el grado de disnea, evaluado mediante cuestionarios sencillos, es un predictor independiente de mortalidad con un poder diferenciador superior al del propio FEV₁^{12,18,19}. Nuestro grupo ha corroborado también la importancia pronóstico de la disnea¹³. Adicionalmente, hemos encontrado una relación inversa entre el grado de hiperinsuflación estática en reposo y la supervivencia²⁰. En nuestra serie se estudió de forma prospectiva a 689 pacientes con EPOC y se determinó el grado de hiperinsuflación basal mediante el cálculo del índice capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total (IC/TLC). Tras 5 años de seguimiento, los pacientes con un índice IC/TLC < 0,25 tenían una probabilidad 3,15 veces mayor de fallecimiento respecto a los pacientes con un índice IC/TLC > 0,25 (intervalo de confianza del 95%, 2,15-4,63) (fig. 1). El análisis multivariante demostró que este índice se mantenía como un factor de riesgo de mortalidad independiente de otros, como el FEV₁, la edad, la disnea, la capacidad de ejercicio o la comorbilidad²⁰. De la evidencia arriba descrita se puede concluir que el grado de disnea está determinado por el nivel de hiperinsuflación pulmonar y que esta relación es tan estrecha que ambos parámetros por separado tienen valor predictivo de mortalidad en EPOC.

Capacidad de ejercicio

La limitación al ejercicio es la otra consecuencia principal de la progresión de la EPOC. La capacidad máxima de ejercicio expresada como consumo máximo de oxígeno (VO₂max) se reduce paralelamente con el deterioro funcional pero su correlación es pobre con el FEV₁²¹. El VO₂max se obtiene durante pruebas de esfuerzo máximo y necesita de un utillaje relativamente complejo. La etiología de la limitación al ejercicio de los pacientes con EPOC es compleja, pero en general depende de la afectación ventilatoria de la enfermedad de base relacionada a su vez con 3 factores que se dan en mayor o menor grado: a) flujo aéreo reducido que limita la capacidad de aumentar la ventilación pulmonar; b) hiperinsuflación dinámica que limita la capacidad de seleccionar unidades pulmonares para perfusión propia de la actividad diaria de misiles respiratorio y contribuye al trabajo de la respiración y c) alteración del equilibrio de desarrollo de la hipertensión pulmonar y la hipertensión pulmonar que contribuye a la limitación del esfuerzo. Pese a que consideramos el VO₂max como una variable que refleja la capacidad total del organismo de desarrollar ejercicio, no se ha determinado su valor como predictor de mortalidad.

Pruebas de ejercicio más sencillas y que probablemente reflejan mejor el tipo de esfuerzo realizado durante las actividades de la vida diaria, como la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), se ha demostrado como un buen predictor de mortalidad en la EPOC, miocardiopatías e hipertensión pulmonar²²⁻²⁵. El PM6M es una prueba sencilla, estandarizada y su uso como instrumento de investigación clínica ha ganado aceptación. En rehabilitación respiratoria permite evaluar el beneficio individual del programa y ha resultado sensible al efecto de otras intervenciones médicas²⁶.

Calidad de vida

La calidad de vida general del paciente con EPOC se deteriora con la progresión de su enfermedad. La cuantificación del impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) puede efectuarse a través de cuestionarios específicos disponibles en versión castellana

^{27,28}. En la consulta diaria es poco operativo el uso de estos test y, además, su aplicación no está validada para el paciente individual. Sin embargo, en investigación clínica su uso está muy difundido y se admite como parámetro de resultado de salud en la intervención terapéutica.

Efecto del tratamiento en la EPOC

La seguridad, la eficacia y la efectividad de una determinada intervención terapéutica debe medirse de forma objetiva para su aceptación en las guías clínicas. Actualmente, los ensayos clínicos aleatorizados son el instrumento estandarizado que permite aprobar nuevos tratamientos. En este tipo de ensayos, los PRP se utilizan cada vez más.

En el caso de la EPOC, los parámetros de evaluación principales de los ensayos clínicos han sido el FEV₁ y la muerte. El deterioro del FEV₁ está determinado por la presencia y la intensidad del tabaquismo, la susceptibilidad genética al efecto del tabaco y el desarrollo de exacerbaciones intercurrentes en el curso de la enfermedad. De hecho, el abandono del tabaco reduce la tasa de caída del FEV₁^{10,11}, y los fármacos que disminuyen la aparición de exacerbaciones pueden reducir también la caída acelerada del FEV₁^{29,30}. En la tabla 3 se reflejan otros marcadores que podrían usarse como predictores de mortalidad, y por tanto ser objeto de evaluación en los estudios de eficacia en pacientes con EPOC.

Evolución en el tiempo de los PRP en la EPOC

Hay bibliografía abundante sobre la evolución de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen una base poblacional o bien son ensayos clínicos de duración limitada (p. ej., 3-4 años como máximo). No hay apenas información sobre la evolución de otros parámetros de función pulmonar. Por otra parte, y dado que actualmente la EPOC se considera como una enfermedad multisistémica, debería conocerse la evolución de los diferentes componentes no funcionales de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Por ejemplo, se sabe que el cambio de peso, la desaturación de O₂ durante el ejercicio y el número de exacerbaciones impactan definitivamente sobre el curso de la enfermedad³¹⁻³⁵.

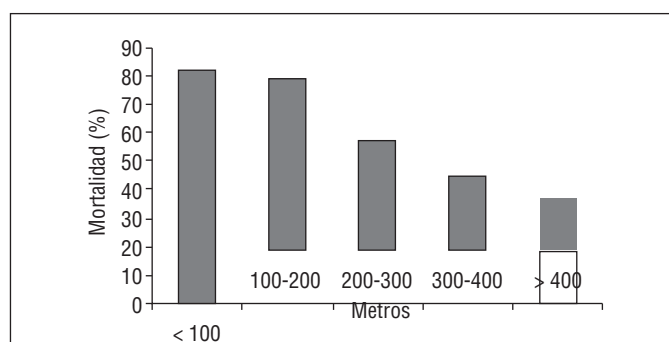


Figura 1. Porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica vivos después de 12 meses de seguimiento agrupados según su capacidad de ejercicio a nivel basal. Modificada de Incalzi et al³⁵.

Tabla 3

| Parámetro | Cita |
|-------------------------------|------|
| FEV ₁ | 10 |
| Disnea | 32 |
| IMC < 21 kg/m ² | 33 |
| Prueba de marcha < 150 metros | 34 |
| BODE | 13 |
| Exacerbaciones frecuentes | 35 |
| Corazón pulmonar | 36 |
| IC/TLC < 0,25 | 21 |

BODE: índice que incluye FEV₁, IMC, disnea y prueba de marcha; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IC/TLC: relación entre capacidad inspiratoria (IC) y capacidad pulmonar total (TLC); IMC: índice de masa corporal.

Disnea

La sensación de dificultad respiratoria es el síntoma principal de la enfermedad y su intensidad tiene valor pronóstico^{12,13}. Los cambios en la disnea no necesariamente son paralelos a los de la función pulmonar. En un estudio de 2 años de evolución, Mahler et al³⁴ demostraron que la disnea puede deteriorarse a pesar de una mejoría en los flujos aéreos. En un estudio japonés de 137 pacientes con EPOC seguidos durante 5 años, la disnea medida por la escala del MRC se correlacionó débilmente con el deterioro del FEV₁ ($r = -0,37$) y el VO₂max ($r = -0,35$)¹². Esto indica que el deterioro sintomático del paciente puede estar también afectado por otros factores importantes, como la debilidad muscular o el estado cardiovascular. Otros síntomas respiratorios (p. ej., tos y flemas) también muestran una relación variable con la obstrucción bronquial y su papel como marcador en la historia natural de la enfermedad no se ha establecido.

Capacidad de ejercicio

Los pacientes con EPOC tienen dificultad para realizar ejercicio y evitan muchas actividades físicas. Hay estudios escasos sobre la evolución de este tipo de limitación. La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) se ha utilizado de forma amplia para evaluar la capacidad de ejercicio. Nuestro grupo, en una cohorte de pacientes con EPOC grave, pudo demostrar que la PM6M fue mejor parámetro pronóstico que el FEV₁³⁶. Los pacientes con EPOC mostraron una reducción media en la PM6M de 26 metros anuales. La supervivencia estuvo relacionada de forma estrecha con la capacidad de ejercicio al inicio del estudio (fig. 1) y su valor predictivo fue independiente de la edad, el FEV₁ o el índice de masa corporal. En otra cohorte de 294 pacientes con un seguimiento de 5 años, observamos que en pacientes con mayor obstrucción se daba una reducción mayor de 54 metros (clínicamente relevante). La caída anual del FEV₁ y de la PM6M no fueron paralelas³². En el estudio del NETT (National Emphysema Treatment Trial), en el que se comparó la eficacia del tratamiento médico habitual con la cirugía de resección de enfisema en pacientes con EPOC, se realizaron anualmente PM6M. En los 2 brazos del tratamiento se registra un descenso anual de una media de 50 metros. Sin embargo, este valor es muy variable entre pacientes y no se relaciona con la función pulmonar basal³⁷. Es evidente que la capacidad de ejercicio durante la historia natural de la enfermedad se reduce, pero la magnitud de este cambio es impredecible y los mecanismos encargados todavía no se han establecido.

Calidad de vida relacionada con la salud

La mayoría de estudios que han evaluado la progresión de la pérdida de CVRS proceden de ensayos clínicos y se han realizado con pacientes con enfermedad avanzada. En el estudio mencionado anteriormente del NETT, la CVRS de los pacientes evaluada mediante cuestionarios específicos era baja y se relacionó escasamente con el grado de obstrucción y con la capacidad de ejercicio³⁷. Recientemente, se ha desarrollado y validado un nuevo cuestionario que tiene por objeto aplicarlo en la clínica diaria: el CAT (COPD assessment test). Se trata de un instrumento que incluye 8 dominios (tos, flemas, tensión torácica, disnea de esfuerzo, actividades limitantes en el hogar, seguridad para salir de casa, sueño y energía) que se puntúan de forma individual³⁸. Aunque debe validarse en idiomas diferentes al inglés, su objetivo es facilitar la comunicación entre el médico y el paciente y detectar el impacto del tratamiento en la CVRS.

Tratamiento de la EPOC y su efecto en los PRP

Los principales objetivos del tratamiento de la EPOC son reducir la mortalidad y mejorar la sintomatología de los pacientes. En los últimos años se han concluido ensayos clínicos importantes que han pro-

porcionado evidencias sobre el impacto del tratamiento en PRP. A continuación, se revisan alguno de los principales estudios.

Estudio TORCH

Fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, en el que se comparó con placebo el efecto de salmeterol, fluticasona y salmeterol/fluticasona durante un período de 3 años²⁹. La población estudiada incluía a pacientes con una historia de tabaquismo > 10 paquetes/año y un FEV₁ < 60% predicho. El objetivo primario de este estudio fue mortalidad por todas las causas. Entre los objetivos secundarios, se incluyó la CVRS medida mediante el cuestionario de St. George's. No se evaluó cambio en la disnea o en la capacidad de ejercicio. Comparado con placebo, el salmeterol y la fluticasona, mejoraron de forma ligera, pero estadística, la CVRS. La combinación de ambas sustancias mejoró el valor de la CVRS en una media de 3 puntos respecto al placebo. Esta mejoría fue aparente a partir de las 48 semanas del inicio del ensayo y se mantuvo el resto del tiempo del estudio.

Estudio UPLIFT

Durante 4 años, en este ensayo se comparó el efecto de tiotropio con placebo en pacientes que tomaban cualquier otro fármaco para su EPOC (excepto otro anticolinérgico). Los pacientes debían tener una historia de tabaquismo de al menos 10 paquetes/año y un FEV₁ 70%. El objetivo primario fue comparar la tasa de caída del FEV₁. Entre los objetivos secundarios se incluyó la evaluación de la CVRS medida por el cuestionario de St. George's³⁰. A partir de los 6 meses de iniciar el ensayo, los pacientes en tiotropio mostraron una mejoría media de 2,7 unidades que se mantuvo durante el resto del período de estudio. En este estudio tampoco se evaluaron la sintomatología o la capacidad de ejercicio. Sin embargo, en un estudio previo en el contexto de un programa de rehabilitación, los pacientes tratados con tiotropio mejoraron el tiempo de ejercicio sobre la cinta rodante en 6 minutos respecto a placebo³⁹. En este estudio, los pacientes en tratamiento con este anticolinérgico también mostraron una reducción significativa en el índice transicional de disnea.

Estudio CLIMB

La práctica clínica se adelanta en muchas ocasiones a la evidencia científica. En la actualidad, muchos pacientes con EPOC grave y muy grave reciben tratamiento con una combinación triple de fármacos inhalados (anticolinérgicos de larga duración -p. ej., tiotropio-, beta-agonistas de larga duración -p. ej., formoterol o salmeterol- y corticoides inhalados -p. ej., budesónida o fluticasona-). En un estudio reciente se ha demostrado la superioridad de la triple combinación (tiotropio-formoterol-budesónida) frente a solo tiotropio⁴⁰. En este estudio de 3 meses de duración y cuyo acrónimo es CLIMB, se utilizó como objetivo primario el FEV₁ valle (el FEV₁ matutino antes de la toma de inhaladores) y la calidad de vida. Entre los objetivos secundarios se incluyó la CVRS evaluada mediante el cuestionario de St. George's (3,8 unidades de mejoría en la triple combinación) y la sintomatología matutina evaluada mediante diario clínico (mejoría con la triple combinación desde la primera semana de tratamiento). Este estudio confirma otro ensayo en el que se comparó el efecto de la triple combinación (esta vez con tiotropio-salmeterol-fluticasona) frente a solo tiotropio (estudio OPTIMA). Sin embargo, este último estudio incluyó a menos pacientes, aunque su duración fue más larga⁴¹.

Consideraciones finales

Los PRP hacen referencia a las quejas espontáneas que el paciente manifiesta a su médico. En la EPOC, estos PRP se refieren principalmente a la disnea, la limitación para realizar actividad física y la pérdida progresiva en la CVRS. Sólo recientemente se está prestando

atención a los cambios en la CVRS en los grandes ensayos clínicos, pero sigue sin prestarse apenas atención al impacto de la intervención médica en la disnea o la capacidad de ejercicio. Documentos de consenso autorizados recomiendan registrar los PRP y calcular los cambios clínicos durante los ensayos terapéuticos⁴². La medición de PRP (p. ej., disnea y PM6P) junto a los cambios funcionales (p. ej., FEV₁) y de manifestaciones sistémicas de la enfermedad, como la pérdida de peso (p. ej., índice de masa corporal), pueden incorporarse en un instrumento multidimensional (p. ej., BODE index) que ha demostrado ser predictor de mortalidad¹³ y ser sensible al efecto de la intervención terapéutica (fig. 2)⁴³.

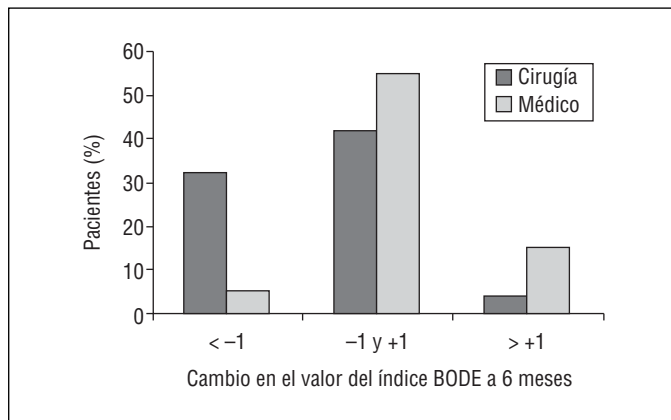


Figura 2. En ordenadas aparece el porcentaje de pacientes del estudio NETT (ver texto) que experimentaron cambios en el índice BODE (eje de coordenadas) a los 6 meses de la aleatorización a tratamiento quirúrgico (cirugía de reducción de volumen pulmonar por enfisema) o médico. Modificada de Martínez et al⁴³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures. Use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; 2006.
- Laine C, Davidoff F. Patient-centered medicine: a professional evaluation. *JAMA*. 1996;275:152-6.
- Curtis JR, Martin DP, Martin TM. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease: what are they? How do they help us and where do we go from here. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1032-9.
- Morgan MDL, Threlfall E, Sanders D, Walden IM, Britton M. Living with COPD: results of the British Lung Foundation survey. *Eur Respir J*. 2001;19:324.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Report 2009. [Acceso Mayo 2010] Disponible en: www.goldcopd.com/workshop/index
- 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.
- Carlson DJ, Ries AL, Kaplan RM. Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. *Chest*. 1991;100:307-11.
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1351-7.
- Bauerle O, Chrusch CA, Younes M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:57-68.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977;1:1645-8.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-505.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R 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.

- Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest*. 2003;123:1441-9.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85:751-8.
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: role of the lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1351-7.
- Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli B. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1395-9.
- Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Americh J, Alonso J, Felez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680-5.
- Ries A, Kaplan R, Limberg T, Prewitt L. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with COPD. *Ann Intern Med*. 1995;122:823-32.
- Casanova C, Cote C, De Torres J, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
- Bauerle O, Younes M. Role of Ventilatory response to exercise in determining exercise capacity in COPD. *J Appl Physiol*. 1995;79:1870-7.
- Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J*. 1996;9:431-5.
- Szekely L, Oelberg D, Wright C, Johnson D, Wain J, Trotman-Dickenson B, et al. Preoperative predictors of operative mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest*. 1997;111:550-8.
- Sha M, Hasselblad D, Gheordiadis M, Adams S, Swedberg K, Califf R, et al. Prognostic usefulness of the 6 minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:987-93.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
- Pulmonary rehabilitation: official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1666-82.
- Guéll R, Casan P, Sanges M, Santis J, Morante F, Borrás JM, et al. Traducción española y validación de un cuestionario de calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:202-10.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto L. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996;9:1160-6.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkinns C, Jones P. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Bukhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1791-7.
- Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and Oxygen Desaturation During the 6-min Walk Test as Predictors of Long-term Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2008;134:753-60.
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Mahler DA, Tomlinson D, Olmstead EM, Tosteson AN, O'Connor GT. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:61-5.
- Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999;99:1600-5.
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28-33.
- Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest*. 2004;126:781-9.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Kestel S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809-17.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
- Cazzola M, MacNee W, Martínez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Bernes PJ, et al. ATS/ERS Task Force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31:461-8.
- Martínez FJ, Han MK, Andrei A-C, Wise R, Murray S, Curtis JL, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:491-9.