



Progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes con EPOC: reconsideración del modelo de Fletcher y Peto

Pablo Sanchez-Salcedo¹, Miguel Divo², Ciro Casanova³, Victor Pinto-Plata², Juan P. de-Torres¹, Claudia Cote^{4,†}, Carlos Cabrera⁵, Jorge Zagaceta¹, Roberto Rodriguez-Roisin⁶, Javier J. Zulueta¹, José María Marín⁷ y Bartolome Celli²

Instituciones: ¹Departamento de neumología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²*Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, EEUU.* ³Departamento de neumología, Hospital Universitario La Candelaria, Tenerife, España. ⁴*Bay Pines VA Health Care System, St. Petersburg, FL, EEUU.* ⁵Departamento de neumología, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁶Departamento de neumología, Hospital Clínic-IDIBAPS-CIBERES, Barcelona, España. ⁷Departamento de neumología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia: Bartolome Celli, *Brigham and Women's Hospital, Pulmonary and Critical Care Division, 75 Francis St, Boston, MA, EEUU.* Correo electrónico: bcelli@partners.org

RESUMEN A pesar de que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es frecuente en ancianos, también puede ocurrir en personas jóvenes, en las cuales aún no se ha estudiado en profundidad.

Revisamos la progresión funcional de 1.708 pacientes con EPOC que acudían a consultorios de neumología. Los pacientes con tres o más espirometrías anuales se dividieron en aquellos que tenían ≤ 55 ($n = 103$) o ≥ 65 años ($n = 463$) (EPOC en jóvenes y ancianos, respectivamente) en el momento de la inclusión. Se registraron los valores basales y los cambios anuales en la función pulmonar (volumen espiratorio máximo en 1 segundo [VEM1]) y en el índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción del flujo de aire, disnea, capacidad de hacer ejercicio), y se compararon entre ambos grupos.

La distribución de la gravedad según *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* y las puntuaciones del índice BODE fueron similares en ambos grupos, excepto la obstrucción leve, que fue más alta en el grupo de pacientes jóvenes. La reducción media de VEM1 fue de 38,8 y 40,6 ml/año, mientras que las puntuaciones del índice BODE aumentaron en 0,19 y 0,23 unidades/año, en pacientes con EPOC jóvenes y ancianos, respectivamente. La proporción de pacientes que presentaron una reducción rápida de VEM1 fue similar en ambos grupos (42% y 46%, respectivamente).

La distribución de la gravedad y la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes con EPOC son similares a las observadas en pacientes ancianos. Esto implica que los pacientes jóvenes que acuden por EPOC, presentan la enfermedad a partir de una situación pulmonar y sistémica ya deteriorada, lo que complementa el modelo propuesto por Fletcher y Peto sobre una reducción más brusca de la función pulmonar.



@ERSpublications

La distribución basal de la gravedad de la EPOC y su progresión es similar en pacientes jóvenes y ancianos <http://ow.ly/uMKQ5>

Consiga una acreditación CME al responder preguntas sobre este artículo. Las encontrará en erj.ersjournals.com/misc/cmeinfo.xhtml

En erj.ersjournals.com encontrará información adicional sobre este artículo.

Recibido: 29 de noviembre de 2013 | Aceptado después de revisión: 15 de marzo de 2014 | Publicado por primera vez en Internet: 2 de abril de 2014

Conflictos de intereses: ninguno declarado.

Copyright ©ERS 2014

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un grave problema de salud pública [1, 2] que se prevé que se convierta en la tercera causa de mortalidad a nivel mundial en 2020 [3]. Se caracteriza por la disminución continua del flujo aéreo, que parece ser progresiva y se diagnostica de forma tardía, habitualmente en personas mayores de 65 años [4]. Sin embargo, la EPOC también puede diagnosticarse en pacientes mucho más jóvenes, y la descripción clínica de este subgrupo todavía no se ha determinado correctamente [4-7].

FLETCHER y PETO [8] propusieron el modelo tradicional de progresión de la EPOC hace más de 30 años, que describe la progresión de la enfermedad como resultado de una disminución acelerada de la función pulmonar en personas predispuestas, lo que conduce a una EPOC clínica en un periodo de años. Publicaciones recientes han argumentado en contra de este modelo, demostrando que el cambio de la función pulmonar es heterogéneo, con una minoría de pacientes que presentan una disminución rápida real, muchos pacientes con una disminución no rápida y algunos que incluso mantienen una mejora de la función pulmonar durante el tiempo [5, 9-13]. La mayoría de estos estudios se basan en poblaciones de muestra con una media de edad de 65 años [9-13].

Nosotros planteamos la hipótesis que los jóvenes que debutan con EPOC clínica podrían proporcionar información importante con respecto a la progresión de la enfermedad. Para investigar esto y como parte del estudio de cohortes BODE (índice de masa corporal, obstrucción del flujo de aire, disnea, capacidad de hacer ejercicio) en pacientes que acuden a consultorios de neumología, hemos realizado el seguimiento a lo largo del tiempo de un gran grupo de pacientes jóvenes que acudían a centros de neumología por EPOC, y hemos comparado su progresión con la de pacientes ancianos con EPOC observados durante el mismo periodo de tiempo, en el mismo centro y por el mismo personal.

Métodos

Pacientes

Los pacientes se seleccionaron a partir del estudio de cohortes BODE, multicéntrico y prospectivo. Los detalles sobre los criterios de inclusión y exclusión se han publicado previamente [9, 14, 15]. En resumen, la cohorte incluyó, de forma secuencial, pacientes con EPOC que acudían a consultorios de neumología estadounidenses: Tampa (Florida) y Boston (Massachusetts), y españoles: Pamplona, Tenerife y Zaragoza; entre noviembre de 1997 y octubre de 2011. La EPOC se diagnosticó en base al consumo de una cajetilla diaria en 20 años de tabaquismo y una espirometría posterior a la administración de un broncodilatador con una relación entre el volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEM1) y la capacidad vital máxima $< 0,7$; según las normas de *American Thoracic Society* y *European Respiratory Society* [16]. Se utilizaron los valores de HANKINSON y cols. [17] como referencia de las mediciones espirométricas en los EEUU, y los valores de ROCA y cols. [18] en España. Se excluyeron los pacientes con asma definida según: antecedentes de asma, sibilancias o > 200 ml o $> 12\%$ de aumento del VEM1 después de la inhalación de 400 μg de albuterol. Se utilizaron los criterios de 2007 de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) para clasificar la gravedad de la enfermedad [19]. El comité de ética de cada centro autorizó el estudio y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado [14].

Variables y seguimiento

La edad y los parámetros antropométricos y funcionales se evaluaron en el periodo basal y en cada visita anual, incluida la espirometría, el índice de masa corporal, la distancia recorrida en 6 minutos y la puntuación de la disnea según la escala de *Medical Research Council* modificada. También se registró el índice BODE en cada visita tal como se ha descrito anteriormente [14]. Los medicamentos se revisaron y tabularon. También se tuvieron en cuenta las comorbilidades mediante el índice de Charlson.

Para este estudio, seleccionamos aquellos pacientes ≤ 55 y ≥ 65 años en el momento de la inclusión (EPOC en jóvenes y en ancianos, respectivamente). Para el análisis de cada grupo, solo se tuvieron en cuenta los pacientes que tenían mediciones en el periodo basal y en al menos dos visitas (al menos tres mediciones en total). Esto implicaba un periodo de seguimiento mínimo de 24 meses y máximo de 167 meses.

Análisis de los datos

La progresión de la enfermedad en cada grupo de edad se evaluó mediante el cálculo del cambio anual de los parámetros funcionales. El análisis de la tendencia de las series temporales se realizó para calcular la pendiente individual de variables con al menos tres mediciones (media de cinco espirometrías). Se utilizó un modelo lineal para calcular la pendiente de la disminución de VEM1 y la progresión del índice BODE. Los cambios de VEM1 anuales se expresaron en valores absolutos (ml/año) y en forma de proporciones (% previsto), mientras que el cambio del índice BODE se expresó en forma de variaciones simples de las unidades. También se compararon los cambios anuales entre los dos grupos del estudio.

Para la evaluación de la reducción de la función pulmonar, definimos a los «pacientes con reducción rápida» como aquellos que presentaban una pérdida ≥ 40 ml del VEM1 al año, de conformidad con los datos del estudio ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points*) [8]. Por último, clasificamos los dos grupos del estudio según las categorías de GOLD y los cuartiles de BODE (cuartil 1: 0-2, cuartil 2: 3-4, cuartil 3: 5-6, cuartil 4: 7-10), y comparamos las características basales y la progresión de la

enfermedad. Con el fin de aumentar el número de pacientes con enfermedad grave, unificamos las categorías 3 y 4 de GOLD en un único grupo.

Utilizamos la prueba de la t de dos muestras para comparar variables continuas de distribución normal entre grupos. Para variables que no seguían una distribución normal, utilizamos la prueba del orden de Wilcoxon o la prueba de la χ^2 según el caso. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo y se notificaron intervalos de confianza del 95% cuando se consideró adecuado. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante JMP Pro 10.0 para Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, EEUU).

Resultados

Población del estudio

De un total de 1.078 pacientes participantes en la cohorte BODE durante el periodo del estudio, hubo 288 (17%) pacientes ≤ 55 años y 911 (53%) ≥ 65 años. En estos grupos, hubo 103 y 463 pacientes con al menos tres mediciones, respectivamente (Fig. 1). Comparamos las características de los pacientes con tres o más evaluaciones clínicas con las de los pacientes con solo dos mediciones. Los resultados se muestran en la Tabla E1 del material adicional que se puede encontrar en Internet. Todas las características de los pacientes eran similares, excepto el tiempo de seguimiento más corto previsto y el menor número de evaluaciones clínicas en los pacientes evaluados solo dos veces.

Comparaciones basales

Las características basales de los jóvenes y ancianos con EPOC se muestran en la Tabla 1. Aunque la diferencia de edad fue > 20 años entre los dos grupos, no hubo diferencias en la función pulmonar en el periodo basal (% previsto del VEM1) ni en la distribución de la gravedad de la EPOC entre los grupos, excepto para la categoría 1 de GOLD, que se observó en una mayor proporción de pacientes de la población joven ($p = 0,002$). La proporción de pacientes en tratamiento con broncodilatadores (de acción corta y prolongada) o con agonistas beta de acción prolongada inhalados y corticosteroides inhalados fue similar en ambos grupos. Los pacientes ancianos presentaron peores puntuaciones de BODE y más comorbilidades. Había más pacientes ancianos en tratamiento con vastatinas e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (datos no mostrados). Al dividir el índice BODE en cuartiles, su distribución fue equivalente en ambos grupos.

Progresión de la enfermedad

La progresión de la EPOC, determinada por la función pulmonar o por la puntuación del índice BODE, fue similar en ambos grupos (Tabla 1).

Progresión de la función pulmonar

La distribución de la función pulmonar y el cambio anual medio de la función pulmonar en ml/año mostraron una tasa similar de reducción en pacientes jóvenes y ancianos (Fig. 2a y b). La tasa media \pm DE de reducción fue de $38,8 \pm 93$ y $40,6 \pm 96$ ml/año, respectivamente ($p = 0,86$). Se observó un comportamiento similar si los datos se expresaban en forma de % previsto del VEM1 ($p = 0,80$).

La proporción de pacientes con una reducción rápida (≥ 40 ml/año) fue similar en ambos grupos ($p = 0,41$). De modo interesante, la Tabla 2 muestra que la pauta de progresión de la enfermedad fue similar en pacientes jóvenes y ancianos con EPOC clasificados según la categoría basal de GOLD. De hecho, la Figura 2b muestra que la tasa media de reducción del VEM1 clasificado según la categoría basal de GOLD fue similar en los subgrupos de pacientes jóvenes y ancianos con EPOC, al compararla con la gráfica de FLETCHER y PETO [8]. El promedio de la tasa anual de reducción en los pacientes con reducción rápida fue similar en pacientes jóvenes y ancianos con EPOC (114 ± 77 y 117 ± 66 ml/año, respectivamente; $p = 0,85$) (Tablas 3 y 4).

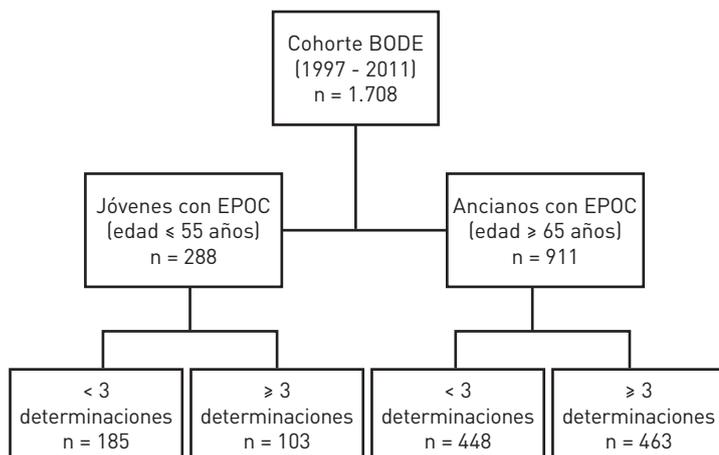


FIGURA 1 Diagrama de flujo que muestra la selección de pacientes de la cohorte BODE (índice de masa corporal, obstrucción del flujo de aire, disnea, capacidad de hacer ejercicio). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA 1 Características basales y progresión de la enfermedad en ambos grupos del estudio

| Variable | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de p |
|---|------------------|-------------------|------------|
| Pacientes, n | 103 | 463 | |
| Características basales | | | |
| Edad, años | 50 ± 4 | 72 ± 5 | |
| Varones | 85 | 92 | 0,02 |
| Seguimiento, meses | 62 (43-98) | 50 (36-69) | < 0,001 |
| Supervivencia | 90 | 65 | < 0,001 |
| Fumador activo | 59 | 20 | < 0,001 |
| % previsto del VEM1 | 53 ± 24 | 48 ± 20 | 0,06 |
| GOLD 1 | 17,4 | 7,6 | 0,002 |
| GOLD 2 | 28,2 | 35,2 | 0,17 |
| GOLD 3 | 37,9 | 41,0 | 0,55 |
| GOLD 4 | 16,5 | 16,2 | 0,94 |
| Evaluaciones | 4 (3-6) | 4 (3-5) | 0,01 |
| Índice de Charlson | 2,3 ± 1,5 | 5,0 ± 2,5 | < 0,001 |
| Índice BODE | 3,4 ± 2 | 4,1 ± 2 | 0,049 |
| Cuartil 1 | 31 | 28 | 0,55 |
| Cuartil 2 | 39 | 30 | 0,13 |
| Cuartil 3 | 20 | 25 | 0,32 |
| Cuartil 4 | 10 | 17 | 0,14 |
| Cambio anual | | | |
| VEM1 ml/año | - 38,8 ± 93 | - 40,6 ± 96 | 0,86 |
| % previsto del VEM1 | - 0,75 ± 3 | - 0,66 ± 3,8 | 0,80 |
| Índice BODE | 0,19 ± 0,5 | 0,23 ± 0,6 | 0,42 |
| Pacientes con una reducción rápida [#] | 42 | 46 | 0,41 |

Los datos se presentan como media ± DE, % o mediana (intervalo entre cuartiles), excepto si se indica de otra forma. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM1: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; BODE: índice de masa corporal, obstrucción del flujo de aire, disnea, capacidad de hacer ejercicio. [#]: Reducción de VEM1 > 40 ml/año.

Progresión según el índice BODE

Las puntuaciones del índice BODE aumentaron (empeoraron) de forma similar a lo largo del tiempo en cada grupo de edad ($0,19 \pm 0,5$ y $0,23 \pm 0,6$ unidades/año; $p = 0,42$) y se produjo una amplia distribución de los cambios (Fig. E1). La progresión de la puntuación anual media del índice BODE se mantuvo después de la clasificación por gravedad de la enfermedad (Tabla 2). En el grupo de jóvenes con EPOC, el aumento anual fue ligeramente superior en categorías de EPOC más leves, al contrario del grupo de ancianos con EPOC, en el que no se observó ninguna pauta especial en las diferentes categorías GOLD. Después de clasificar según cuartiles de BODE, el cambio funcional a lo largo del tiempo no presentó ninguna pauta precisa (Tabla E2).

Al comparar cada cuartil de BODE entre los dos grupos del estudio no se observaron diferencias significativas en las tasas de reducción de la función pulmonar ni en la progresión de la puntuación de BODE, excepto en el cuartil 3, en el que los pacientes jóvenes presentaron una tasa significativamente inferior de reducción de la función pulmonar (11 ± 59 frente a 43 ± 79 ml/año; $p = 0,03$) y una progresión menos pronunciada de la puntuación de BODE ($- 0,1 \pm 0,5$ frente a $0,28 \pm 0,7$; $p = 0,01$).

Discusión

Este estudio amplía la poca información disponible con respecto a jóvenes que debutan con EPOC clínica, no solo relativa a sus características basales sino también a su progresión a lo largo del tiempo. En este estudio, el 17% de los pacientes que acudían a los consultorios eran menores de 55 años y, sorprendentemente, la expresión clínica de la enfermedad (evaluada mediante la función pulmonar o de forma multidimensional con el índice BODE) fue similar a la de pacientes ancianos con EPOC. Además, la progresión a lo largo del tiempo según la gravedad basal de la enfermedad fue muy similar. La progresión similar de la enfermedad independientemente de la edad de diagnóstico implica que el proceso aparece en personas con una función pulmonar deteriorada, y que es posible que el punto de arranque basal idealizado y la pauta posterior descrita originalmente por FLETCHER y PETO [8] no puedan aplicarse a la mayoría de pacientes con EPOC que acuden a los consultorios de neumología.

Pocos estudios han descrito las características clínicas y la progresión de pacientes jóvenes diagnosticados con EPOC [4-7, 20]. HERSH y cols. [6] estudiaron 137 pacientes con VEM1 previsto < 40% candidatos a trasplante pulmonar. Sin embargo, no se realizó ninguna descripción de la progresión de la función pulmonar ni tampoco ninguna comparación con pacientes ancianos con la enfermedad. Un estudio transversal posterior

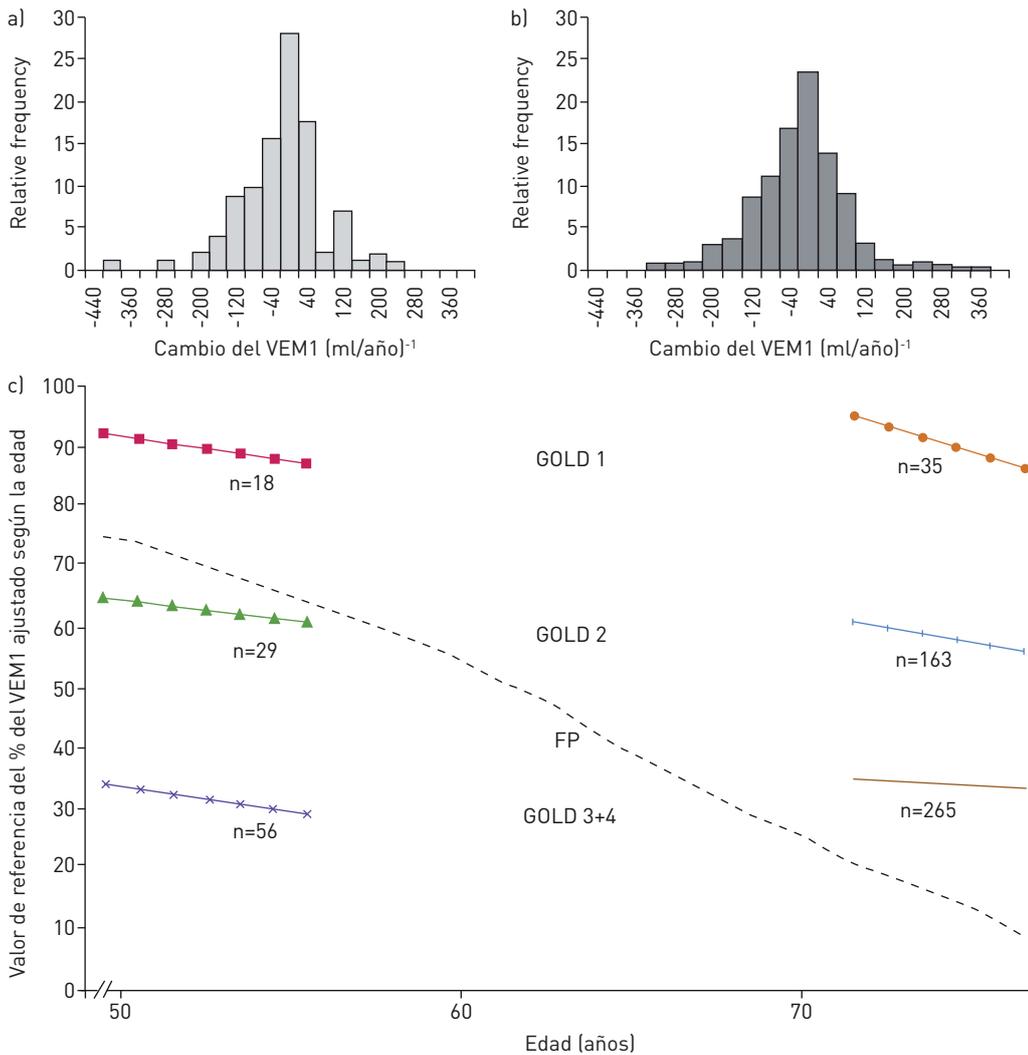


FIGURA 2 Distribución de los cambios anuales medios de la función pulmonar en cada grupo del estudio: a) jóvenes y b) ancianos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. c) Progresión de la función pulmonar expresada en % previsto del volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEM1), clasificado según las categorías de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (1, 2 y 3 + 4) y por grupo de edad, en comparación con la curva de FLETCHER y PETO [8] para fumadores (FP).

con 2.500 pacientes [4] comparó 70 pacientes con EPOC de inicio temprano (VEM1 previsto < 50% y edad < 55 años) con 306 pacientes con el mismo grado de obstrucción del flujo aéreo pero > 64 años de edad, pero no se realizó ningún seguimiento longitudinal. En una publicación reciente de DRUMMOND y cols. [5] con 5.885 pacientes del *Lung Health Study*, se evaluó la función pulmonar de forma secuencial y los resultados en pacientes jóvenes (49 años). Sin embargo, los criterios de inclusión solo tuvieron en cuenta personas con EPOC leve (VEM1 previsto 55%-90%) y el 21% de los pacientes no sufrían EPOC. Además, no se realizó ningún análisis según la tasa individual de reducción del VEM1. La conclusión más importante fue que los pacientes con menor función pulmonar en el periodo basal la perdieron de forma más abrupta. Finalmente, MORICE y cols. [7] observaron que 356 pacientes de los más de 5.800 incluidos en el estudio UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tenían menos de 50 años. A pesar de que este trabajo no estudió diferencias en las tasas de reducción entre los pacientes jóvenes y ancianos, mostró que en los pacientes con EPOC, la distribución de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo según la categoría GOLD fue similar independientemente de la edad. Según lo que sabemos, esta es la primera publicación que compara la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes y ancianos, y engloba toda la gama de EPOC, desde la forma leve hasta la muy grave.

El hecho de que la proporción de pacientes con grados similares de deterioro medidos según la función pulmonar o el índice BODE sea similar en pacientes jóvenes y ancianos es difícil de conciliar con el modelo teórico de FLETCHER y PETO [8] sobre la progresión de la EPOC. Esto es debido a que si esperamos que los pacientes debuten a partir de una misma situación basal, los pacientes jóvenes deberían presentar una mejor función pulmonar que los ancianos, pero esto no ocurre así. Una explicación alternativa sería el sesgo de selección, por el cual los pacientes jóvenes se detectan antes y, por lo tanto, disminuye su contribución a la cohorte de

TABLA 2 Características funcionales basales y cambios anuales en pacientes jóvenes y ancianos clasificados según las categorías de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)

| | GOLD 1 | | | GOLD 2 | | | GOLD 3-4 | | |
|--------------------------------|------------------|-------------------|------------|------------------|-------------------|------------|------------------|-------------------|------------|
| | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de p | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de p | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de p |
| Características basales | | | | | | | | | |
| % previsto del VEM1 | 92 ± 8 | 95 ± 12 | 0,13 | 65 ± 9 | 61 ± 8 | 0,01 | 34 ± 9 | 35 ± 9 | 0,17 |
| Índice BODE | 0,5 ± 1 | 0,5 ± 1 | 0,88 | 1,3 ± 1 | 2,5 ± 2 | 0,001 | 4,5 ± 1 | 5,3 ± 2 | 0,01 |
| Cambio anual | | | | | | | | | |
| % previsto del VEM1 | - 57 ± 142 | - 80 ± 100 | 0,27 | - 43 ± 100 | - 53 ± 104 | 0,32 | - 31 ± 68 | - 28 ± 87 | 0,39 |
| Índice BODE | 0,3 ± 0,6 | 0,22 ± 0,4 | 0,35 | 0,22 ± 0,3 | 0,27 ± 0,6 | 0,31 | 0,17 ± 0,5 | 0,22 ± 0,6 | 0,24 |

Los datos se presentan como media ± DE excepto si se especifica de otro modo. Categorías GOLD de la clasificación de 2007. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM1: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; BODE: índice de masa corporal, obstrucción del flujo aéreo, disnea, capacidad de hacer ejercicio.

ancianos ya que morirían de forma prematura. Sin embargo, los resultados del seguimiento longitudinal, con una menor tasa de mortalidad de los pacientes jóvenes, tal como muestra la Tabla 1, es un argumento en contra de esta posibilidad.

La segunda contribución de este estudio, y la más importante, proviene del seguimiento a largo plazo (una media de 50 y 62 meses para los dos grupos). Tal como se muestra en la Tabla 2, y en la figura 2a y b, la tasa de reducción del VEM1 fue casi igual y paralela para ambos grupos en todas las categorías GOLD basales (Fig. 2c). Esto implica que la gravedad de la EPOC está ya determinada en la juventud y que los pacientes mantienen su trayectoria a lo largo del tiempo, por lo que su posición relativa en la juventud determina su posición final en la senectud. Nuestros resultados son coherentes con el hecho de que algunas personas no consiguen alcanzar el valor máximo óptimo del VEM1 y puede que en realidad tengan una función pulmonar anómala inicial, tal como planteó BURROWS [21] hace más de tres décadas. Algunos de los factores que se supone que definen la función pulmonar anómala precoz son: sexo femenino, factores maternos, raza y, lo que es más importante, mal funcionamiento de las vías respiratorias en la infancia temprana, que es un factor de riesgo conocido de menor función pulmonar en adultos jóvenes [4, 22], y que a su vez se relaciona con obstrucción de las vías respiratorias 20 años más tarde [23]. Nuestros resultados se corresponden con estas hipótesis y apoyan la necesidad de avanzar en la detección precoz para poder evitar el deterioro ulterior de la función pulmonar.

El tercer resultado es que la clasificación según la categoría GOLD reveló que los pacientes con una tasa de reducción más rápida presentaban una enfermedad más leve en ambos grupos de edad. Esta tendencia es similar a la observada en otras publicaciones en pacientes ancianos [9, 11, 24] y diferente al «efecto de caballo de carreras» descrito en otros estudios, por el cual los pacientes con un deterioro del VEM1 más grave presentan una reducción del VEM1 más rápida [5, 8]. Nuestros resultados se podrían explicar por la selección de los pacientes, ya que la cohorte BODE está formada por pacientes que acudían a consultorios y no evaluados en estudios epidemiológicos ni clínicos.

Son pocos los datos sobre la progresión de los índices BODE o de otros parámetros funcionales además de la función pulmonar en pacientes con EPOC [9, 25, 26]. Al clasificar según cuartiles de BODE, la progresión de BODE mantuvo un aumento lento y sostenido. Esto implica que el uso de múltiples dimensiones ayuda a suavizar las variaciones agudas de las variables individuales y podría proporcionar una mejor evaluación exhaustiva de la progresión de la EPOC [27].

TABLA 3 Características basales en pacientes jóvenes y ancianos en función de la reducción rápida o no rápida de la función pulmonar

| | Jóvenes con EPOC | | | Ancianos con EPOC | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| | Pacientes con reducción rápida | Pacientes sin reducción rápida | Valor de p | Pacientes con reducción rápida | Pacientes sin reducción rápida | Valor de p |
| Pacientes, n | 43 | 60 | | 214 | 249 | |
| Edad, años | 50 ± 4 | 50 ± 4 | 0,9 | 72 ± 5 | 72 ± 5 | 0,62 |
| % previsto del VEM₁ | 56 ± 25 | 50 ± 24 | 0,1 | 52 ± 21 | 45 ± 19 | < 0,001 |
| Índice BODE | 2,9 ± 2 | 3,9 ± 2 | 0,03 | 4 ± 3 | 4,1 ± 2 | 0,5 |

Los datos se presentan como media ± DE excepto si se especifica de otro modo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM1: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; BODE: índice de masa corporal, obstrucción del flujo aéreo, disnea, capacidad de hacer ejercicio.

TABLA 4 Cambio anual en las características de los pacientes con reducción rápida o sin reducción rápida en función de la edad

| | Pacientes con reducción rápida | | | Pacientes sin reducción rápida | | |
|---------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de <i>p</i> | Jóvenes con EPOC | Ancianos con EPOC | Valor de <i>p</i> |
| % previsto del VEM1 | - 114 ± 77 | - 117 ± 66 | 0,85 | 15 ± 61 | 25 ± 63 | 0,14 |
| Índice BODE | 0,4 ± 0,5 | 0,5 ± 0,6 | 0,44 | - 0,01 ± 0,3 | 0,03 ± 0,5 | 0,54 |

Los datos se presentan como media ± DE excepto si se especifica de otro modo. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM1: volumen espiratorio máximo en 1 segundo; BODE: índice de masa corporal, obstrucción del flujo aéreo, disnea, capacidad de hacer ejercicio.

Este estudio tiene puntos fuertes y débiles. Creemos que el aspecto más importante de este trabajo es que se trata de la primera descripción longitudinal extensa en pacientes jóvenes. No solo proporciona información sobre sus características basales, sino también sobre su progresión a lo largo del tiempo mediante un enfoque multidimensional. Un posible punto débil sería el tamaño de muestra relativamente pequeño. Sin embargo, el tamaño total de cohorte es cuatro veces mayor que el del estudio de FOREMAN y cols. [4] y de HERSH y cols. [6]. Además, un análisis sobre la potencia estadística asumiendo una reducción del VEM1 y una varianza similares mostró que un tamaño de muestra de 10.000 pacientes tampoco sería suficiente para conseguir significación estadística. Un segundo punto débil es el hecho de que la cohorte BODE es un estudio observacional de pacientes que acuden a consultorios de neumología y, por lo tanto, puede ser que los resultados no sean necesariamente aplicables a todas las poblaciones con EPOC. De hecho, no se trata de un estudio para determinar la incidencia o prevalencia de EPOC, sino el comportamiento clínico de los pacientes diagnosticados. Un tercer punto sería que la confirmación espirométrica de la obstrucción se basó en el criterio de relación fija y, por lo tanto, puede ser que se sobrestime la prevalencia de la enfermedad en los ancianos.

Sin embargo, esto no debería afectar la tasa de reducción ni la distribución de la gravedad, que se basaron en valores normativos para la población. Además, calculamos las pendientes individuales del VEM1, y la descripción precisa de los cambios espirométricos a lo largo del tiempo puede verse influenciada por factores muy diferentes. No obstante, se utilizó una media de cinco espirometrías, que debería proporcionar un valor fiable para su interpretación [27, 28]. Finalmente, las diferencias basales significativas observadas entre nuestros grupos de estudio (sexo, meses de seguimiento, tabaquismo, distribución de GOLD 1, índice de comorbilidad de Charlson y número de evaluaciones clínicas) son inherentes a la clasificación por edad. Es probable que la comparación de pacientes con 20 años de diferencia entre ellos muestre que los más jóvenes tendrán un periodo de seguimiento más largo y que los más ancianos tendrán más comorbilidades [15]. También se prevé que en la juventud haya más fumadores activos y, con el tiempo, esta proporción disminuya, debido a la existencia de médicos que promueven el dejar de fumar. Con respecto a la mayor proporción significativa de mujeres en el grupo de jóvenes con EPOC, esto se corresponde con los datos publicados que indican una mayor proporción de tabaquismo en mujeres jóvenes [6].

En conclusión, nuestros datos indican que la gravedad y actividad de la EPOC parecen tener la misma distribución en jóvenes y ancianos. También mostramos que los pacientes jóvenes con EPOC no sufren una enfermedad más agresiva. La progresión similar de la enfermedad independientemente de la edad de diagnóstico implica que el proceso aparece en personas con una función pulmonar deteriorada, y que es posible que el punto de arranque basal idealizado y la pauta posterior descrita originalmente por FLETCHER y PETO [8] no sean aplicables a la mayoría de pacientes con EPOC. Es necesario realizar más estudios longitudinales en pacientes de riesgo incluso más jóvenes para confirmar estas observaciones.

Bibliografía

- 1 Vestbo J, Hurd SS, Agustí, *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: 347–365.
- 2 Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
- 3 Murray CJ, Lopez A D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
- 4 Foreman MG, Zhang L, Murphy J, *et al.* Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 414–420.
- 5 Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, *et al.* Spirometric pre 9 Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, *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: 1015–1021.
- 6 Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, *et al.* Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004; 126: 1443–1451.
- 7 Morice AH, Celli B, Kesten S, *et al.* COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med* 2010; 104: 1659–1667.
- 8 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.

- 9 Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, *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: 1015–1021.
- 10 Tashkin D, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–1554.
- 11 Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, *et al.* Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184–1192.
- 12 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
- 13 Nishimura M, Makita H, Nagai K, *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.
- 14 Celli BR, Cote CG, Marin JM, *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
- 15 Divo M, Cote C, de Torres JP, *et al.* Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155–161.
- 16 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- 17 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187.
- 18 Roca J, Burgos F, Sunyer J, *et al.* Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J* 1998; 11: 1354–1362.
- 19 Rabe KF, Hurd S, 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* 2007; 176: 532–555.
- 20 Decramer M, Cooper CB. Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax* 2010; 65: 837–841.
- 21 Burrows B. An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am* 1981; 65: 455–471.
- 22 Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, *et al.* Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758–764.
- 23 Kalhan R, Arynchyn A, Colangelo LA, *et al.* Lung function in young adults predicts airflow obstruction 20 years later. *Am J Med* 2010; 123: 468.
- 24 Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, *et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332–338.
- 25 Casanova C, Cote CG, Marin JM, *et al.* The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535–540.
- 26 Oga T, Nishimura K, Tsukino M, *et al.* Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; 128: 62–69.
- 27 Casanova C, Aguirre-Jaíme A, de Torres JP, *et al.* Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. *Eur Respir J* 2014; 43: 745–753.
- 28 Wang ML, Gunel E, Petsonk EL. Design strategies for longitudinal spirometry studies: study duration and measurement frequency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2134–2138.