ÍNDICE BODE EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE PULMÓN POR EPOC

M.J. Cobos Ceballos, B. Navas Bueno, J.M. Vaquero Barrios, F. Santos Luna.

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar el impacto en supervivencia del trasplante pulmonar (TxP) por EPOC y evaluar la concordancia entre las indicaciones de TxP en nuestra serie y la guía de consenso de selección de candidatos, particularmente con el índice BODE.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudiamos la cohorte de pacientes trasplantados por EPOC. En ellos, se calculó el índice BODE durante la evaluación pretrasplante, se estratificaron en cuartiles (Q) según éste y se comparó la concordancia de la indicación de TxP con el BODE y la guía vigente de selección de candidatos. Se analizó la supervivencia global, la diferencia según cuartiles y el impacto pronóstico del TxP comparado con una serie histórica.

RESULTADOS: 64 pacientes completaron los datos propósito del estudio. El 73% fueron trasplantados en BODE Q4 y el 20% en Q3. La prueba de la marcha y la escala de disnea fueron los factores más determinantes en la clasificación por cuartiles. No existieron diferencias en supervivencia con respecto al cuartil pretrasplante, pero si cuando se compara ésta entre la cohorte de los pacientes trasplantados en Q4 y la histórica de tratamiento conservador incluida en el BODE. La correlación entre los criterios de indicación de TxP en nuestra Unidad y las guías de consenso asciende al 94%.

CONCLUSIONES: La indicación de TxP en pacientes con EPOC por el BODE infraestima esta posibilidad terapéutica al marginar pacientes que cumplen otros criterios de mal pronóstico. La concordancia en la indicación de TxP en nuestra unidad supera el 90%. Los pacientes en BODE Q4 deben ser trasplantados ya que éste supone un beneficio en supervivencia con respecto al tratamiento conservador.

Palabras clave: índice BODE, trasplante pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

BODE Index in patients with lung transplants due to COPD

ABSTRACT

OBJECTIVES: to determine the impact on survival of the lung transplant (TxP) due to COPD and to evaluate the agreement between the TxP indications in our series and the Consensus Guide for candidate selection, particularly with the BODE index.

PATIENTS AND METHOD: a cohort of patients transplanted due to COPD were studied. Their BODE index was calculated during the pre-transplant evaluation, they were stratified into quartiles (Q) according to the results, and the TxP indication with BODE was compared with the current guide for candidate selection. Analyses were performed on the global survival, the difference according to quartiles and the prognostic impact of the TxP compared with an historical series.

RESULTS: 64 patients fulfilled the selection criteria of the study. 73% were transplanted in BODE Q4 and 20% in Q3. The walk test and the dyspnoea scale were the most determining factors in the classification by quartiles. Differences in survival with respect to the pre-transplant quartile did not exist, but they were significant when a comparison was made between the cohort of transplanted patients in Q4 and the historical series of conservative treatment included in BODE. The correlation between the TxP indication criteria in our Unit and the consensus guides reached 94%.

CONCLUSIONS: the TxP indication in COPD patients by the BODE index underestimate this therapeutic possibility when rejecting patients who fulfil other poor prognostic criteria. The agreement in the TxP indication in our Unit exceeds 90%. The patients in BODE Q4 must be transplanted as this involves a benefit in survival with respect to conservative treatment.

Key words: BODE index, lung transplant, chronic obstructive pulmonary disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología sistémica con manifestaciones predominantemente pulmonares. Su prevalencia y el impacto en la mortalidad están aumentando, de tal forma que se estima que para el año 2020 será la tercera enfermedad más prevalente y la tercera causa de mortalidad mundial[1]. Aunque es considerada hoy día una enfermedad potencialmente prevenible, el diagnóstico habitualmente tardío y el tratamiento frecuentemente incompleto pueden abocar a una situación de insuficiencia respiratoria crónica que condicione el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. En estas circunstancias, y una vez agotado el tratamiento en todas sus vertientes, farmacológicas y no farmacológicas, el trasplante pulmonar (TxP) puede ser una opción terapéutica para tener en consideraración[2].

Recibido: 30 de diciembre de 2007. Aceptado: 1 de octubre de 2008

José Manuel Vaquero Barrios
Servicio de Neumología, Hospital Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004, Córdoba
vaquerosenior@hotmail.com

Los criterios de derivación de pacientes con EPOC a una unidad de trasplante pulmonar y las indicaciones de trasplante se han ido modificando con el tiempo[3-5]. Estos cambios obedecen al mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, a la identificación de factores de mal pronóstico y a los avances y mayor experiencia en el campo de los trasplantes, lo cual permite aceptar pacientes que, con otra perspectiva, no se hubieran considerado subsidiarios de esta opción terapéutica. Hemos pasado de una visión casi exclusivamente funcional[3] a otra en la que se tiene en cuenta otros criterios pronósticos como las hospitalizaciones recientes, la calidad de vida percibida por el paciente y la tolerancia al esfuerzo[5]. En este sentido, la valoración multidimensional que plantea el índice BODE recoge variables sencillas, útiles como predictores pronósticos[6]. Este índice ha sido incluido como un determinante de la indicación de TxP en pacientes con EPOC en las últimas guías de consenso[5] junto a los criterios clásicamente aceptados.

El objetivo de nuestro estudio es revisar retrospectivamente la concordancia de la indicación de trasplante pulmonar por EPOC en nuestra serie con respecto a los criterios actuales de selección de candidatos, enfocados sobre todo en el índice BODE. También se evalúa la supervivencia actuarial en nuestra serie de trasplantados con respecto al cuartil de clasificación en el índice BODE.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio está constituido por una cohorte de pacientes con un periodo de observación retrospectivo. Se recogieron todos los pacientes trasplantados de pulmón por EPOC desde el inicio de nuestro Programa de Trasplante Pulmonar, en octubre de 1994 y hasta julio 2007. Se revisaron las historias clínicas, bases de datos informáticas de los pacientes y los registros documentales adecuados. Para el cálculo del índice BODE se recogieron los valores obtenidos durante la evaluación intrahospitalaria pretrasplante de la distancia recorrida en la prueba de caminar durante seis minutos (P6MM), expresada en metros, el porcentaje, en litros, del FEV_1 sobre el estándar poblacional estimado (FEV_1% tc.), el grado de disnea según la escala del Medical Research Council modificada (MRCM) y el índice de masa corporal (IMC). El resultado final es el sumatorio de la puntuación individual de los parámetros arriba definidos. Su gradación y la división en cuartiles (Q) con intención pronóstica quedan recogidas en la tabla 1. De la misma evaluación se obtuvieron los valores de presión parcial de oxígeno (PaO_2) y anhídrido carbónico ($PaCO_2$) en sangre arterial, así como la presión sistólica de arteria pulmonar (PsAP) estimada por ecocardiografía transtorácica.

Tabla 1. Índice BODE

Variable	Puntuación			
	0	1	2	3
FEV_1 (% tc.)[1]	≥65	50-64	36-49	≤35
Distancia P6MM[2]	350	250-349	150-249	≤149
Disnea MRCM[3]	0-1	2	3	4
IMC[4]	>21	≤21		

[1] FEV1 (% tc.): volumen espiratorio en el primer segundo, expresado como porcentaje del valor teórico predicho. [2] P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos. [3] MRCM: Medical Research Council modificado. [4] IMC: índice de masa corporal.
CUARTILES: Q1 = 0-2 puntos. Q2 = 3-4 puntos. Q2= 5-6 puntos. Q4= 7-10 puntos.
"Tomado de referencia nº 6".

La concordancia entre los criterios de inclusión en lista de espera en nuestra serie histórica de pacientes fue evaluada tras compararse con los criterios actualmente en vigor[5], los cuales están recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Indicaciones actuales de trasplante pulmonar

Índice BODE de 7 a 10 puntos. Al menos uno de los siguientes:
-Hospitalización por exacerbación con hipercapnia aguda mayor de 50 mmHg
-Hipertensión pulmonar y/o cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia correcta
-FEV_1* menor 20% y/o DLCO** menor 20% o enfisema homogéneo

* FEV_1: volumen espiratorio en el primer segundo.
** DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.
"Tomada de referencia nº 5".

El análisis estadístico de los datos se realiza mediante el Stadistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows versión 11.5 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Las variables cuantitativas se describen utilizando medias y desviaciones típicas. Para la comparación de medias se aplican test no paramétricos para muestras pequeñas, considerando significación estadística a un valor de $p<0,05$. El análisis de la supervivencia se efectúa mediante pruebas de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos por prueba *log-rank*.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, 246 pacientes fueron sometidos a trasplante pulmonar. En 68 de ellos, la indicación del TxP fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se excluyeron del análisis 4 pacientes debido a que fueron trasplantados en situación de urgencia, con intubación orotraqueal y soporte ventilatorio, por lo que no se pudieron determinar los parámetros necesarios para el cálculo del índice BODE.

De los 64 enfermos a estudio, 53 eran hombres (82,8%) y 11 fueron mujeres (17,2%), con una edad media de 53,2 ± 7,5 años. El trasplante fue bipulmonar secuencial en 36 pacientes y unipulmonar en 28.

Tabla 3. Parámetros del índice BODE y nivel de significación estadística

	IMC[1]	P6MM[2]	FEV_1 % tc[3]	MRCM[4]
Q 3 (N=13)	23,8±3,1	352,7±65,5	22,8±5,5	2,9±0,8
Q 4 (N=47)	22,8±3,8	193,1±84,6	21,3±5,1	3,6±0,6
	P< 0,187	P< 0,001	P< 0,429	P< 0,005

Valores expresados como media ± desviación estándar.
[1] IMC: índice de masa corporal. [2] P6MM: prueba de caminar durante 6 minutos. [3] FEV_1 (% tc.): volumen espiratorio en el primer segundo, expresado como porcentaje del valor teórico predicho. [4] MRCM: Medical Research Council modificado.

Tabla 4. Indicación de trasplante pulmonar en nuestra serie y concordancia con la Guía Internacional de Consenso[5]

	Pre-BODE Pacientes = 41	**Post-BODE** Pacientes = 23	**Global** Pacientes = 64
Índice BODE cuartil 4 (7-10 puntos)	33	14	47
Sin criterios de BODE cuartil 4			
$PaCO_2$[1] > 50 mmHg[2]	2	5	7
HTP[3] y/o cor pulmonale[2]	1	0	1
FEV_1[4] (% tc.)[2]	2	3	5
	38 pacientes	22 pacientes	60 pacientes
Concordancia	92,7%	95,7%	93,7%

[1] $PaCO_2$: presión arterial de anhídrido carbónico. [2] Aunque existen pacientes que cumplen más de uno de estos parámetros simultáneamente, no se han recogido en varias categorías al considerarlos para su análisis como mutuamente excluyentes. [3] HTP: hipertensión pulmonar. [4] FEV_1(% tc.): volumen espiratorio en el primer segundo, expresado como porcentaje del valor teórico predicho.

Aplicando el índice BODE a nuestra serie, 47 pacientes (73%) se clasificaban en el cuartil 4 (Q4), 13 pacientes (20%) en el cuartil 3 (Q3) y sólo 4 (7%) en el segundo cuartil (Q2). Los valores de los distintos parámetros y el grado de significación estadística entre los cuartiles 3 y 4 están recogidos en la tabla 3.

Para evaluar la concordancia de la indicación de trasplante pulmonar en nuestra serie con la recogida en las actuales guías de consenso, hemos dividido los pacientes en dos subgrupos según el momento del trasplante. Esta división coincide con la publicación en la literatura del índice BODE y los resultados se reflejan en la tabla 4. La indicación de TxP en los cuatro pacientes con BODE en el cuartil 2 fue la insuficiencia respiratoria hipercápnica ($PaCO_2$ mayor de 50 mmHg); dos de ellos presentaban un FEV_1 inferior al 20% del predicho. En todos ellos, el factor que condicionó de forma final el escalón pronóstico en la clasificación por cuartiles fue la escasa percepción subjetiva de la disnea.

Cuando se valora la supervivencia desglosada por cuartiles (Q3 y Q4), no existen diferencias significativas entre ambos grupos (figura 1). Tampoco se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia antes y después de los 6 meses postrasplante entre los pacientes de ambos cuartiles (p<0,86 y p<0,42 respectivamente; figuras no mostradas).

Actualmente continúan vivos 33 de los 64 pacientes sometidos a trasplante pulmonar (51,6%). La supervivencia a los 5 años según los cuartiles de clasificación del BODE son del 100% de los pacientes trasplantados en Q2, el 50% de los trasplantados en Q3 y del 55,3% en Q4 al momento del trasplante.

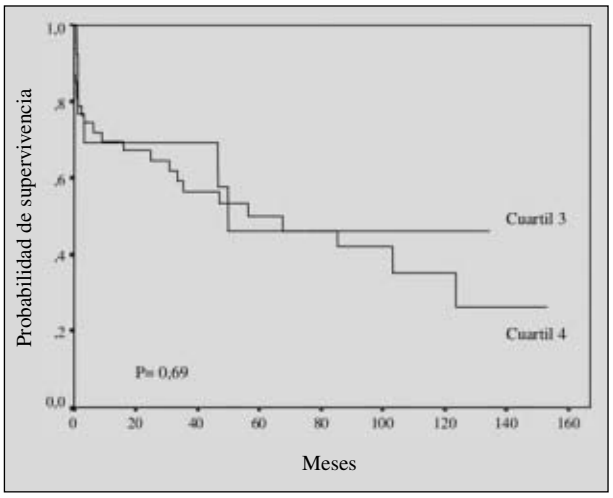

Figura 1. Supervivencia actuarial según cuartiles del BODE

DISCUSIÓN

Durante algunos años se discutió si el trasplante pulmonar supone un beneficio terapéutico, expresado en términos de supervivencia, sobre el tratamiento médico en pacientes con EPOC, dado el relativamente buen pronóstico vital de estos pacientes, especialmente en el enfisema, pese a estar en situación de insuficiencia respiratoria crónica[7]. Hoy día, está claramente definido que el TxP junto a la oxigenoterapia y el abandono del hábito tabáquico son las intervenciones que modifican la historia natural de la enfermedad e incrementan la supervivencia de los pacientes[8], además de suponer un impacto positivo en la calidad de vida y capacidad funcional de los mismos[2,9]. De hecho, la EPOC es la principal indicación de trasplante pulmonar en el registro publicado en 2007 por la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[10].

Dado que el curso clínico de la EPOC no es homogéneo, es difícil definir la ventana de oportunidad para el TxP en estos pacientes. En la revisión de la literatura podemos identificar factores de mal pronóstico en el curso evolutivo de la enfermedad[11], pero la multiplicidad de los mismos nos hace pensar que sólo somos capaces de identificar parcelas de un problema más global. La ventaja que supone el índice BODE es la de disponer de una valoración multidimensional sencilla en una enfermedad sistémica compleja. Por otro lado, este índice no recoge varios parámetros pronósticos aceptados en la literatura mundial como potenciales indicadores de la necesidad de TxP en pacientes con EPOC. En nuestra serie, sólo el 73% de los pacientes serían candidatos aceptables para trasplante pulmonar si atendemos exclusivamente al índice BODE. El grado de adecuación en la indicación como candidato a TxP, aceptando los distintos parámetros pronósticos internacionalmente consensuados por la ISHLT[5] asciende al 94% de los pacientes trasplantados en nuestro hospital. Además, cuando dividimos nuestra serie en dos periodos de tiempo, previo a la publicación del índice BODE y posterior a la misma, no encontramos diferencias significativas en la adecuación de la indicación. Esto refleja que, al menos en nuestra Unidad de Trasplante, ya se consideraba que la indicación de trasplante en la EPOC no debía estar supeditada exclusivamente a los parámetros funcionales respiratorios[12], aunque no se tuviera aún la evidencia científica suficiente que así lo corroborara.

Como ocurre en todas las unidades de trasplante pulmonar, existen una serie de pacientes con condicionantes muy específicos cuya indicación para trasplante, escapan de las tradicionalmente aceptadas por consenso. Por ello, cifras de adecuación a los protocolos vigentes por encima del 90% deben ser consideradas más que aceptables.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes en Q3 sometidos a trasplante pulmonar es del 50%, valores muy similares a los publicados por Celli et al[6] en la cohorte de pacientes exclusivamente bajo tratamiento médico. En cambio, la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados en Q4 supera el 55%, muy por encima del 20% de supervivencia de la cohorte en seguimiento[6]. Estos resultados confirman que el índice BODE, sobre todo en aquellos pacientes clasificados en Q4, es un buen marcador pronóstico y de indicación de la necesidad de trasplante pulmonar. Desgraciadamente el índice BODE no contempla a pacientes cuyo pronóstico vital está ensombrecido por la presencia de otros marcadores de evolución tórpida como son, entre otros, un número elevado de exacerbaciones anuales, sobre todo si éstas son graves y se acompañan de hipercapnia significativa, o cuando a la bronconeumopatía crónica se asocia hipertensión pulmonar. Es por ello por lo que pensamos que el índice BODE debe ser complementado, a la hora de sopesar la indicación de TxP, por los parámetros clínicos y funcionales previamente descritos, así como otros, fáciles de medir y con probado impacto pronóstico, como el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (IC/TLC)[13]. Las investigaciones recientes sobre biomarcadores pueden caracterizar aún mejor el amplio espectro de la enfermedad y su correlación con estos parámetros clínicos[14,15].

Como limitaciones a nuestro estudio tenemos que decir que no disponemos de una cohorte de pacientes con EPOC exclusivamente bajo tratamiento conservador para comparar, con peso estadístico suficiente, los resultados obtenidos en términos de supervivencia, con los pacientes sometidos a trasplante pulmonar. De la misma forma, utilizar la cohorte del grupo de Celli et al[6] como control puede resultar engañoso, ya que los mismos autores reconocen en su publicación la diferencia en mortalidad entre los distintos países que aportaron pacientes a la muestra poblacional.

En conclusión, en nuestra serie, la adecuación de la indicación para trasplante pulmonar de pacientes con EPOC siguiendo los parámetros actualmente aceptados ha sido más que aceptable. El índice BODE, como patrón oro para la misma, es insuficiente y su complemento con otros factores pronósticos es necesario para optimizar los resultados de esta modalidad terapéutica en pacientes con EPOC, valorados tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida y capacidad funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27: 397-412.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, 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: 532-55.
3. Joint statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 335-9.
4. Nathan SD. Lung transplantation. Disease-specific considerations for referral. Chest 2005; 127: 1006-16.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant can-

didates: 2006 update-a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 745–55.
6. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto-Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
7. Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet 1998; 351: 24-7.
8. De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 518-24.
9. Vaquero JM, Lama R, Santos F, Mayordomo F, Salvatierra A, Cerezo F, Baamonde C. Valoración de calidad de vida y capacidad funcional pre y postrasplante en pacientes afectos de EPOC. Neumosur 1999; 11: 99-106.
10. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart–Lung Transplantation Report-2007. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 782-95.
11. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1326-34.
12. Vaquero JM, Pascual NM, Santos F, Muñoz L, Cosano A. Posibilidades quirúrgicas de la EPOC. En: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Madrid. Ramírez de Arellano editores SL, 2004: 311-47.
13. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 591-7.
14. Jones PW, Agustí AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27: 822-32.
15. Pinto-Plata V, Toso J, Lee K, Park D, Bilello J, Mullerova H, et al. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. Thorax 2007; 62: 595-601.