



Original

Estudio de cohorte de base poblacional sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Latinoamérica: métodos y resultados preliminares. Fase II del estudio PLATINO

Ana Maria Baptista Menezes^{a,*}, Adriana Muiño^b, Maria Victorina López-Varela^c, Gonzalo Valdivia^d, Carmen Lisboa^d, José Roberto Jardim^e, Maria Montes de Oca^f, Carlos Tálamo^f, Fernando César Wehrmeister^a, Rogelio Perez-Padilla^g y Equipo del estudio Platino[◇]

^a Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brasil

^b Departamento de Neumología, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay

^c Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^d Escuela de Medicina, Universidad Católica de Santiago, Santiago, Chile

^e Departamento de Neumología, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brasil

^f Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

^g Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2013

Aceptado el 2 de julio de 2013

On-line el 12 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Estudios longitudinales
Latinoamérica

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Longitudinal studies
Latin America

R E S U M E N

Antecedentes: El estudio basal del PLATINO, llevado a cabo entre 2003 y 2005 en 5 ciudades latinoamericanas (São Paulo, Ciudad de México, Montevideo, Santiago, Caracas), mostró una prevalencia elevada de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Métodos/diseño: Se llevó a cabo un estudio de seguimiento en 3 de los 5 centros (Montevideo, Santiago y São Paulo) después de un periodo de 5, 6 y 9 años, respectivamente, con el objetivo de verificar la estabilidad del diagnóstico de EPOC a lo largo del tiempo, la evolución de la enfermedad en cuanto a supervivencia, morbilidad y función respiratoria, y análisis de los biomarcadores genéticos e inflamatorios en sangre. Se añadieron algunas preguntas adicionales al cuestionario original y se obtuvieron los certificados de defunción a partir de los registros oficiales nacionales.

Resultados: El trabajo de campo se ha completado en los 3 centros. De las muestras originales de la fase I del PLATINO pudimos localizar y entrevistar al 85,6% en Montevideo, al 84,7% en Santiago y al 77,7% en São Paulo. Los individuos no localizados se caracterizaban por un mayor nivel de estudios en Brasil y era más probable que fueran fumadores actuales en Santiago y São Paulo que en Montevideo. La calidad global de las espirometrías fue $\geq 80\%$ según los criterios de la *American Thoracic Society*. El número de muertes fue de 71 (Montevideo), 95 (Santiago) y 135 (São Paulo), y se obtuvieron los certificados de defunción a partir de los registros de mortalidad nacionales del 76,1, del 88,3 y del 91,8% de los casos en Montevideo, Santiago y São Paulo, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio muestra que es posible realizar estudios longitudinales de base poblacional en Latinoamérica, con tasas de seguimiento elevadas y una alta calidad de los datos de espirometría. La idoneidad de los registros de mortalidad nacionales varía en los distintos centros de Latinoamérica.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

A Population-Based Cohort Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Latin America: Methods and Preliminary Results. The PLATINO Study Phase II

A B S T R A C T

Background: The PLATINO baseline study, conducted from 2003-2005 in five Latin American cities (São Paulo, Mexico City, Montevideo, Santiago, Caracas), showed a high prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods/design: A follow-up study was conducted in three out of the five centers (Montevideo, Santiago, and São Paulo) after a period of 5, 6 and 9 years, respectively, aimed at verifying the stability of the COPD

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamene@terra.com.br (A.M.B. Menezes).

◇ Los miembros del equipo se indican en el [anexo 1](#).

diagnosis over time, the evolution of the disease in terms of survival, morbidity and respiratory function, and the analyses of inflammatory and genetic biomarkers in the blood. Some questions were added to the original questionnaire and death certificates were obtained from the national official registries.

Results: The fieldwork has been concluded in the three centers. From the original samples in the PLATINO study phase I, we were able to locate and interview 85.6% of patients in Montevideo, 84.7% in Santiago and 77.7% in São Paulo. Individuals who could not be located had higher education levels in Brazil, and were more likely to be current smokers in Santiago and São Paulo than in Montevideo. The overall quality of spirometries was $\geq 80\%$ according to American Thoracic Society criteria. The number of deaths was 71 (Montevideo), 95 (Santiago) and 135 (São Paulo), with death certificates obtained from the national mortality registries for 76.1%, 88.3% and 91.8% of cases in Montevideo, Santiago and São Paulo, respectively.

Conclusions: This study shows that is possible to perform population-based longitudinal studies in Latin American with high follow-up rates and high-quality spirometry data. The adequacy of national mortality registries varies among centers in Latin America.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Antecedentes

Los estudios sobre la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Latinoamérica son escasos; el proyecto PLATINO fue un estudio multicéntrico llevado a cabo en 5 centros de Latinoamérica que llenó un importante vacío del conocimiento en esta área¹.

El objetivo original del estudio PLATINO, puesto en marcha en 2002, fue describir la epidemiología de la EPOC en 5 importantes ciudades de Latinoamérica: São Paulo (Brasil), Santiago (Chile), Ciudad de México (México), Montevideo (Uruguay) y Caracas (Venezuela), en individuos adultos de 40 años o más, puesto que las personas de menos de 40 años tienen una prevalencia baja de EPOC². Un objetivo secundario fue evaluar la prevalencia de las comorbilidades médicas indicadas por los propios individuos, que pueden darse con bastante frecuencia en la EPOC, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón.

Estos centros son representativos de las diversas áreas geográficas distintas de Latinoamérica y corresponden al área metropolitana más amplia de cada uno de los países participantes. El estudio se llevó a cabo entre 2002 y 2004 a través de una iniciativa de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).

El estudio basal del PLATINO puso de manifiesto una prevalencia elevada de la EPOC en Latinoamérica, aplicando los criterios de cocientes fijados ($FEV_1/FVC < 70\%$ post broncodilatador), y obtuvo unas cifras que no se conocían anteriormente para Latinoamérica^{3,4}.

Algunos de los aspectos más relevantes del estudio basal del PLATINO fueron los siguientes: a) el hecho de que se tratara de un estudio de base poblacional y que la mayoría de los estudios de la EPOC existentes en la literatura se han efectuado en pacientes con EPOC seleccionados; b) el elevado porcentaje de respuesta en todos los centros, y c) la alta calidad de las espirometrías.

Se ha descrito de manera detallada la metodología del estudio en otra publicación⁵.

Sin embargo, fue un estudio transversal que constó de una visita en un único momento en el tiempo, y esto no nos permite analizar la temporalidad ni algunos parámetros de interés en la EPOC. En consecuencia, después de 5 años se decidió que debía llevarse a cabo un seguimiento del estudio en algunos centros que habían participado en el proyecto original.

Se plantearon varias cuestiones relativas a las dificultades de seguimiento de las personas en Latinoamérica, como el elevado nivel de migración y movilidad, la falta de registros oficiales para localizar a los mismos individuos, la posibilidad de muerte en personas de 40 años o más tras el estudio inicial, y la idoneidad de la información basada en las estadísticas poblacionales para los certificados de defunción. Otro posible problema importante fue el aumento de la violencia en Latinoamérica, que podría constituir una

limitación para visitar los hogares en algunas áreas de las ciudades. Se obtuvo financiación para repetir el estudio en 3 de los 5 centros. Los centros se eligieron en función de las limitaciones antes citadas y del nivel de prevalencia de la EPOC observado en el estudio inicial.

La primera visita de seguimiento tuvo lugar en la ciudad de Montevideo (5 años después de la inicial), dado que este centro fue el que presentó la prevalencia de EPOC más alta en el estudio basal del PLATINO (19,7%; IC del 95%: 17,2-22,1), es una ciudad pequeña y tiene un nivel de movilidad de las personas muy bajo. Como segundo centro para el seguimiento se eligió Santiago, ya que esta ciudad ocupó el segundo lugar en el orden de prevalencia de la EPOC (16,9%; IC del 95%: 14,7-19,1), tuvo la prevalencia más alta de tabaquismo en el estudio basal (38,6%) y se considera un lugar seguro en Latinoamérica. Por último, el seguimiento se realizó en un tercer centro (São Paulo), ya que la ciudad ocupó el tercer lugar en cuanto a prevalencia de EPOC (15,8%; IC del 95%: 13,5-18,1)⁴. El intervalo de tiempo transcurrido entre las 2 visitas fue diferente en cada uno de los centros, con valores de 5, 6 y 9 años en Montevideo, Santiago, y São Paulo, respectivamente. La principal razón de las diferencias de tiempo entre las 2 fases del estudio fue la obtención de recursos para financiar el proyecto. Los objetivos generales del estudio de seguimiento fueron: a) evaluar la evolución natural de la EPOC en la misma muestra de individuos del proyecto PLATINO original; b) validar la fiabilidad del diagnóstico inicial de EPOC; c) describir la evolución natural de la EPOC en cuanto a supervivencia, morbilidad, evolución laboral, función respiratoria, síntomas respiratorios, exacerbaciones, estado general de salud, limitación de actividad física, tratamiento, hospitalización, absentismo laboral y nutrición, entre otros factores, y d) obtener muestras de sangre para el análisis de biomarcadores.

En este artículo se describen los siguientes aspectos: a) los métodos utilizados en un estudio longitudinal de base poblacional en Latinoamérica; b) los resultados preliminares, como las tasas de seguimiento, el control de calidad de las espirometrías, la información sobre las muertes ocurridas en el periodo; c) los procedimientos empleados para la obtención y conservación de las muestras de sangre, y d) las principales limitaciones para llevar a cabo este tipo de estudios en Latinoamérica.

Métodos

El diseño de la visita de seguimiento fue transversal y la población diana fue la misma que se había investigado y en la que se había realizado la espirometría; dado que completamos 2 visitas a lo largo del tiempo en la misma población, podemos afirmar que el diseño del estudio global es un diseño de estudio de cohorte.

Se contactó de nuevo con todos los individuos identificados en el censo y los hogares visitados en el estudio basal y se aplicaron los mismos procedimientos que en el estudio basal del PLATINO.

Tabla 1
Variables obtenidas en cada centro en la situación basal y en el seguimiento. Estudio PLATINO

Variables	Montevideo (Uruguay)		Santiago (Chile)		São Paulo (Brasil)	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento
Demográficas y socioeconómicas	X	X	X	X	X	X
Síntomas y enfermedades respiratorias	X	X	X	X	X	X
Tratamiento de la enfermedad y uso de medicación	X	X	X	X	X	X
Tabaquismo	X	X	X	X	X	X
Escala de Fagerstrom ¹⁴	-	X	-	X	-	X
Exposición ocupacional al polvo	X	X	X	X	X	X
Comorbilidades (enfermedades cardíacas, hipertensión, diabetes y cáncer de pulmón)	X	X	X	X	X	X
Tabaquismo pasivo	X	X	X	X	X	X
Calidad de vida (SF-12) ¹³	X	X	X	X	X	X
Impacto económico	X	X	X	X	X	X
Actividades en tiempo de ocio	X	X	X	X	X	X
Contaminación en el hogar	X	X	X	X	X	X
Actividad física ³³	-	X	-	X	-	X
Sueño e insomnio	X	X	X	X	-	X
Uso de oxígeno	X	X	X	X	X	X
Inventario de Beck (escala de depresión) ¹⁶	-	X	-	X	-	X
Antropometría	X	X	X	X	X	X
Presión arterial	-	-	-	X	-	-
Saturación de oxígeno	X	X	X	X	-	-
Espirometría	X	X	X	X	X	X

Todos los adultos elegibles de la muestra inicial respondieron al cuestionario y se aplicaron los mismos métodos que antes⁵.

En la [tabla 1](#) se indican las variables previas y las nuevas variables recogidas en las 2 fases del estudio PLATINO. Puede consultarse una información detallada sobre los cuestionarios en la página web del estudio PLATINO¹.

Muestras de sangre

Las muestras de sangre se extrajeron por primera vez en la segunda fase del estudio PLATINO; en consecuencia, en este caso se trata de datos transversales y no longitudinales. Estos análisis podrán usarse como información basal para futuros seguimientos. Después de contactar con los sujetos elegibles en cada uno de los hogares, los entrevistadores les preguntaron si aceptaban que se les extrajera una muestra de sangre; en los que lo aceptaron, se contactó con el laboratorio clínico, que se encargó de organizar el desplazamiento a cada domicilio y la extracción de las muestras de sangre. Las muestras se obtuvieron en ayunas (8 h) y se determinaron biomarcadores genéticos y séricos⁶⁻⁸; el tiempo transcurrido entre la extracción de la sangre y la llegada al laboratorio fue en promedio de 3 h (durante este periodo, las muestras se mantuvieron a 4 °C). Se siguió el siguiente procedimiento para la extracción del ADN⁹: se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre venosa periférica, que se colocó en viales con EDTA y se transfirió a tubos cónicos de 15 ml. Se añadió a la sangre venosa una solución de lisis eritrocitaria (9 a 10 ml) (NH₂Cl 114 mM, NH₄HCO₃ 1 mM) y se incubó el tubo durante 30 min a 4 °C. A continuación se centrifugó el material y se recuperó la capa leucocitaria, que se conservó a -80 °C. Se obtuvo el suero a partir de 15 ml de sangre periférica recogida en viales con un contenido de acelerador de la coagulación y se congeló a -80 °C para el análisis de biomarcadores en suero.

Según lo indicado en la literatura, algunos posibles biomarcadores a explorar en el futuro son los siguientes: quimioatrayentes (proteína inducida por interferón gamma 10 [IP-10], quimioatrayente alfa de células T inducible con interferón [iTAC], eotaxina-2 [Eot2], factor inhibidor de progenitor mielóide-1 [MIP1], proteína quimiotáctica monocitaria 1 [MCP1], proteína inflamatoria macrofágica 1a y 1b [MIP1a y MIP1b], interleucina-8 [IL-8], quimiocina regulada por timo y activación [TARC]), inflamación

(interleucina-15 [IL-15], antagonista de receptor de interleucina-1 [IL-1ra], interleucina-17 [IL-17], factor de necrosis tumoral-alfa/receptor de TNF 1 [TNF- α /TNF R1], interferón gamma [IFN γ], interleucina-12, subunidad p40 [IL12P40], receptor de interleucina 2 gamma [IL-2R γ], interleucina-6 [IL-6], interleucina-8 [IL-8]), destrucción y reparación (factor de crecimiento tumoral alfa [TGf α], factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], receptor de andrógenos [AR], factor neurotrófico de origen cerebral [BDNF], factor de crecimiento nervioso beta [bNGF], metaloproteína de matriz 9 [MMP9], inhibidor de metaloproteinasas tisular [TIMP1]) nuevos marcadores (inhibidor del activador del plasminógeno-2 [PAI-II], hormona prolactina) y marcadores específicos pulmonares (desmosina, proteína surfactante pulmonar D [SPD], proteína secretora de células claras [CC-16] y quimiocina (motivo C-C) ligando-18 [CCL-18])^{10,11}. Las muestras de sangre se mantendrán congeladas a -80 °C en cada uno de los centros y se analizarán una vez se haya obtenido financiación para ello.

Mortalidad

Durante las visitas realizadas en cada hogar del estudio basal del PLATINO, se preguntó por la situación vital de los individuos que formaron la muestra original del estudio. Si alguna persona del hogar informaba al entrevistador de que el individuo o individuos del estudio original había(n) fallecido, se trasladaba la información a un miembro del equipo que se encargaba de obtener más información acerca de la muerte. Esta persona debía contactar con el registro oficial de defunciones del país y evaluar la información a partir de los certificados de defunción oficiales. Esto se hizo en cada uno de los 3 centros.

El protocolo original tuvo como objetivo obtener datos del hospital para los pacientes que fallecían durante la hospitalización; debido a razones logísticas, y también a la insuficiencia de la información del registro hospitalario observada en el primer lugar de estudio (Montevideo), esto no se llevó a cabo en los otros 2 lugares (Santiago y São Paulo).

La información sobre la muerte fue certificada en el registro oficial de mortalidad de cada centro y se verificaron los correspondientes certificados de defunción. En Uruguay, el registro no era electrónico y los certificados tuvieron que localizarse entre otros

varios certificados de defunción. En Chile y en Brasil se dispuso de un registro electrónico y fue más fácil localizar los certificados de defunción.

Toda la información de los certificados se copió a una hoja de cálculo Excel, exactamente como estaba redactada en los certificados. Se copió el nombre del individuo, la fecha de nacimiento, la fecha de muerte, la causa básica de la muerte y todas las demás causas contribuyentes.

Después de finalizado el estudio de seguimiento en los 3 centros, designamos a un experto en registros de mortalidad (de Brasil) que revisó todos los certificados de defunción; este experto certificó la causa básica de la muerte basándose en la información de los certificados de defunción y ordenó las causas contribuyentes. La información sobre los certificados de defunción de Uruguay era imprecisa e insuficiente en mayor grado que en las otras dos ciudades; por ejemplo con bastante frecuencia, la causa de la muerte indicada en los certificados era «paro cardiorrespiratorio» o «muerte natural».

Tras una evaluación cuidadosa de los certificados de defunción de los 3 centros, la coordinación del estudio y el experto en registro de mortalidad decidieron que era imposible ordenar las causas de muerte de los datos de Uruguay. La única información obtenida de los certificados de defunción de Uruguay fue la causa básica de la muerte en los certificados que se consideró que contenían la información esencial para certificarla.

Control de calidad de cuestionarios, espirometría y antropometría

En el estudio de seguimiento se adoptaron los mismos procedimientos de control de calidad descritos en el estudio basal del PLATINO; la información detallada de los procedimientos puede consultarse en otra publicación⁵.

Cuestionario

El cuestionario fue una combinación que incluía los apartados de los siguientes cuestionarios: ATS/DLD¹² y ECRHS II; se añadió también el SF-12¹³ para evaluar el estado de salud global. Se incorporaron también algunas otras preguntas e instrumentos específicos al cuestionario original, como lo siguiente: preguntas sobre la nueva legislación anti-tabaquismo en todos los lugares y la escala Fagerstrom¹⁴; los otros 2 instrumentos añadidos al cuestionario original fueron los siguientes: el cuestionario Baecke para medir la actividad física¹⁵ y el *Beck Inventory Depression* para medir la depresión¹⁶.

Espirometría

Se utilizó un espirómetro basado en el tiempo de tránsito de ultrasonidos, portátil y con batería (Easy-One de NDD™). El calibrado de los espirómetros se verificó diariamente, con una jeringa de 3 l antes del uso de campo. Los espirómetros almacenaban los resultados de 400 pruebas en un chip de memoria que se descargaba de forma regular. La evaluación inicial se llevó a cabo inmediatamente después de que un breve cuestionario estableciera si el individuo era apto para esta intervención (antecedentes en los últimos 3 meses de cirugía torácica o abdominal, infarto de miocardio, cirugía ocular [o desprendimiento de retina], hospitalización por cualquier problema cardíaco, tratamiento actual para la tuberculosis, embarazo indicado por la propia mujer o frecuencia del pulso superior a 120 o inferior a 60 latidos/min) y después de completado el examen antropométrico. A continuación, los participantes realizaron varios intentos hasta alcanzar 3 maniobras de ATS aceptables, con una FVC y FEV₁ reproducibles hasta 150 ml¹⁷. Luego se administró un broncodilatador (salbutamol 200 µg) por inhalación, y se repitió la prueba 15 min más tarde, con los mismos criterios. Todas las espirometrías se llevaron a cabo con el individuo sentado, con una pinza nasal y con una boquilla desechable¹⁸.

Medición de la altura

Se utilizó un estadiómetro portátil Seca® (precisión 0,1 cm) para medir la altura. La técnica fue la recomendada por Lohman, Roche y Martorell¹⁹. Los participantes no llevaban los zapatos. Se les indicó que se colocaran de pie con los pies en contacto con la parte inferior del estadiómetro y que mantuvieran la cabeza erguida en el plano de Francfort mientras se verificaba la altura.

Peso

Se utilizó una báscula electrónica Tanita® (precisión 200 g). Se pesó a los participantes sin zapatos y con ropa ligera.

Perímetro de cintura

Se utilizó una cinta inextensible Fiberglass® (precisión 0,1 cm). En primer lugar, los entrevistadores identificaron el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca; a continuación, colocaron la cinta métrica horizontalmente alrededor de la cintura sobre el punto medio; la cinta no debía estar ni demasiado tensa ni demasiado laxa²⁰.

Las determinaciones de altura, peso y perímetro de cintura se realizaron 2 veces en cada individuo y se utilizó el valor medio.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación ética por parte del comité ético de cada centro. El formulario de consentimiento aprobado por los comités éticos mencionaba la aplicación de un cuestionario, el uso de un broncodilatador en 2 momentos, la realización de una espirometría y la obtención de una muestra de sangre para un futuro análisis de biomarcadores genéticos e inflamatorios.

Tan solo se consideró elegibles a quienes aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. Los individuos que no aceptaron participar en la investigación o que no firmaron el formulario de consentimiento fueron considerados pérdidas del estudio. Los resultados de las espirometrías se enviaron a todos los pacientes, y en los casos en los que había una EPOC o alguna anomalía de la espirometría, se ofreció a los participantes la posibilidad de acudir a una consulta médica en un centro clínico.

Procesamiento de los datos

Antes de enviar los cuestionarios originales al centro de coordinación situado en Pelotas, en el sur de Brasil, se fotocopiaron todos los cuestionarios para conservarlos en el centro. En el centro de coordinación, todos los cuestionarios fueron examinados y las respuestas abiertas fueron codificadas con los mismos códigos que en el estudio basal. Los datos se introdujeron en el programa Epidata 3.1²¹ y posteriormente se compararon las 2 entradas realizadas. Toda diferencia detectada entre las 2 series de datos fue verificada en el cuestionario original y se introdujeron las correcciones pertinentes; tras la depuración de los datos, se transfirieron a otro programa (STATA). Los resultados de espirometría fueron depurados y corregidos en Ciudad de México y enviados luego al centro de coordinación y vinculados con la base de datos del cuestionario²².

Análisis

Los análisis se realizarán con el empleo del programa STATA. Ello incluye los siguientes análisis descriptivos de las variables de resultados obtenidas en las 2 visitas del PLATINO. Se compararán, además, las muestras por lo que respecta a las variables demográficas, socioeconómicas, conductuales y nutricionales. El segundo conjunto de análisis incluirá el cálculo de la prevalencia de la EPOC en el seguimiento del PLATINO según la presencia de EPOC en el estudio basal del PLATINO, y según los diversos criterios de EPOC. En tercer lugar, analizaremos la mortalidad con modelos de Cox, ya

Tabla 2
Muestras basales y de seguimiento según el centro. Estudio PLATINO

	Montevideo (Uruguay), n	Santiago (Chile), n	São Paulo (Brasil), n
Tiempo hasta el seguimiento en años, media (DE)	4,9(0,1)	6,5(0,2)	8,8(0,1)
Tamaño muestral original en la situación basal	943	1.208	1.000
Espirometrías realizadas en la situación basal (pacientes elegibles para el seguimiento)	885	1.173	963
Individuos localizados	872	1.118	943
Muertes	71	95	135
Rechazos	76	63	141
Pérdidas	35	62	54
Individuos entrevistados	687	898	613
Espirometrías realizadas en el seguimiento	683	858	596
Tasas globales de respuesta a las entrevistas (%)	85,6	84,7	77,7
Tasas globales de respuesta incluídas las espirometrías (%)	99,4	95,5	97,2
Tasas globales de respuesta incluíendo las muestras de sangre (%)	75,3	84,5	60,0

que el tiempo hasta la muerte difiere en los 3 países. Todos los análisis tendrán en cuenta el procedimiento de muestreo agrupado²³ e introducirán un ajuste respecto a la diferencia de tiempo según cada centro.

Resultados

El trabajo de campo se llevó a cabo secuencialmente y, por tanto, tuvimos intervalos de tiempo entre las 2 visitas que fueron diferentes para cada centro. En la tabla 2 se indica la media de tiempo de seguimiento para cada centro; el de São Paulo fue el más prolongado. El número de muertes, rechazos y pérdidas fue mayor en São Paulo que en los otros 2 centros; no obstante, la tasa de respuesta global para las espirometrías fue casi la misma en los 3 centros, alcanzando un 95%. La tasa de respuesta global para la obtención de muestras de sangre fue del 75,3% en Montevideo, del 82,7% en Santiago y del 60% en São Paulo (tabla 2).

Las tasas de seguimiento según las características basales clave por países se indican en la tabla 3. En el periodo de 5-9 años el porcentaje de seguimiento no varió en función del sexo, la edad, el color de la piel, los antecedentes familiares de bronquitis crónica, enfisema o EPOC, el tabaquismo pasivo, el perímetro de cintura o el índice de masa corporal (IMC). Los participantes con niveles de estudios inferiores tenían una mayor probabilidad de ser localizados en la ciudad de São Paulo, aunque no hubo diferencias en comparación con los otros lugares. Según la presencia de tabaquismo, hubo un porcentaje superior de seguimiento en los no fumadores en comparación con los fumadores (88,5% frente a 80,6%) en Santiago, y un porcentaje superior de individuos localizados en los exfumadores (82,0%) en São Paulo.

Por lo que respecta a la calidad global de los espirómetros en las 2 fases del estudio, el 80% o más de las pruebas alcanzaron los criterios de la *American Thoracic Society* (ATS) en todos los centros (fig. 1); puede observarse también que las espirometrías basales tuvieron una calidad superior a las de seguimiento (fig. 1).

Se obtuvieron los certificados de defunción del registro de mortalidad nacional de cada país, y con ello se localizaron el 76,1% de los certificados de defunción en Montevideo, el 88,3% en Santiago y el 84,5% en São Paulo.

Discusión

Que nosotros sepamos, el estudio PLATINO es la primera investigación longitudinal de base poblacional que aborda la EPOC en Latinoamérica y será clave para aportar una información importante sobre la evolución natural de la enfermedad. Dado que su muestra es representativa de la población adulta de más de 40 años de áreas urbanas de Latinoamérica, puede contribuir también a

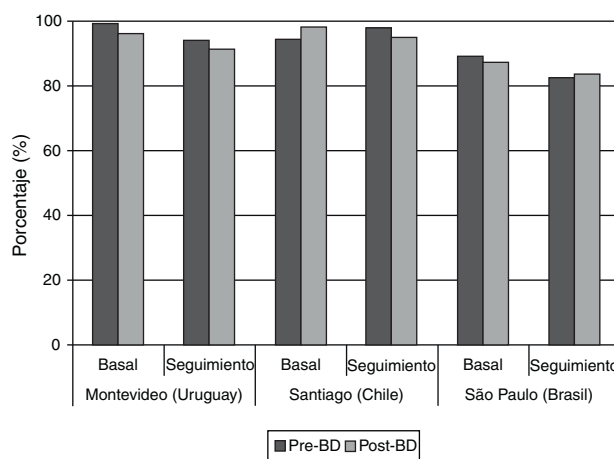


Figura 1. Calidad de las espirometrías según los criterios de la *American Thoracic Society* (ATS) para los 3 centros en la situación basal y en el seguimiento. Estudio PLATINO.

la evaluación de otros resultados, como la mortalidad global, el impacto de las políticas de salud pública (en especial en cuanto al tabaquismo), las comorbilidades (cardiopatía, hipertensión, diabetes y cáncer de pulmón) así como el tratamiento de los pacientes con EPOC.

En la literatura hay varios estudios amplios importantes sobre la evolución natural de la EPOC y las tasas de mortalidad asociadas a ella. Sin embargo, la mayor parte de estas investigaciones no corresponden a estudios de base poblacional²⁴⁻²⁶. En España hay 2 estudios de base poblacional transversales (IBERPOC y EPI-SCAN) que han tenido como objetivo comparar las tendencias en la prevalencia de la EPOC²⁷. Los autores observaron una disminución del 50,4% en la prevalencia de EPOC en un periodo de 10 años. Los resultados de estos 2 estudios son muy relevantes, pero no pueden analizarse como un diseño de cohorte, puesto que se realizaron en 2 poblaciones diferentes.

El hecho de que nosotros pudiéramos trabajar con los mismos investigadores principales en los 3 centros y con algunos de los técnicos del estudio basal aseguró la calidad de los datos. Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones que es preciso mencionar, como el elevado coste de los estudios de seguimiento, los problemas que comporta la obtención de muestras de sangre en el domicilio y la disponibilidad de estadísticas vitales suficientes en algunos países de Latinoamérica. Esos puntos se abordan a continuación.

Dado que la financiación se obtuvo de manera gradual, cada uno de los centros tuvo periodos de seguimiento diferentes. Así pues, todos los análisis futuros deberán tener en cuenta estos

Tabla 3
Tasas de seguimiento según las características basales clave por países. Estudio PLATINO

Variables	Uruguay (Montevideo)		Chile (Santiago)		Brasil (São Paulo)	
	Individuos elegibles (n = 885)	Localizados*	Individuos elegibles (n = 1173)	Localizados*	Individuos elegibles (n = 963)	Localizados*
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo		p = 0,458		p = 0,166		p = 0,157
Varones	361	313 (86,7)	454	376 (82,8)	427	327 (76,6)
Mujeres	524	445 (84,9)	719	617 (85,8)	536	389 (72,6)
Edad (años)		p = 0,495		p = 0,372		p = 0,095
40-49	237	205 (86,5)	397	329 (82,9)	383	271 (70,8)
50-59	237	207 (87,3)	377	319 (84,6)	308	233 (75,7)
≥ 60	411	346 (84,2)	399	345 (86,5)	272	212 (77,9)
Color de la piel/origen étnico		p = 0,378		p = 0,038		p = 0,836
Blancos	793	676 (85,3)	815	688 (84,4)	556	410 (73,7)
Mulatos	52	49 (94,2)	287	249 (86,8)	265	196 (74,0)
Negros	18	16 (88,9)	12	7 (58,3)	97	77 (79,4)
Nativos americanos	9	7 (77,8)	48	38 (79,2)	23	17 (73,9)
Asiáticos	4	3 (75,0)	9	9 (100,0)	22	16 (72,7)
Antecedentes familiares de EPOC, bronquitis o enfisema		p = 0,158		p = 0,145		p = 0,559
No	797	678 (85,1)	978	821 (84,0)	821	613 (74,7)
Sí	86	78 (90,7)	193	170 (88,1)	141	102 (72,3)
Nivel de escolarización (años)		p = 0,425		p = 0,854		p = 0,022
0-2	51	45 (88,2)	78	66 (84,6)	222	178 (80,2)
3-4	136	116 (85,3)	117	98 (83,8)	294	225 (76,5)
5-8	345	288 (83,5)	351	293 (83,5)	222	153 (68,9)
≥ 9	349	306 (87,7)	627	536 (85,5)	222	157 (70,7)
Tabaquismo		p = 0,560		p = 0,005		p = 0,001
No ha fumado nunca	373	317 (85,0)	384	340 (88,5)	409	292 (71,4)
Exfumador	258	226 (87,6)	335	287 (85,7)	316	259 (82,0)
Fumador actual	253	214 (84,6)	454	366 (80,6)	237	164 (69,2)
Cigarrillos fumados a lo largo de la vida		p = 0,127		p = 0,023		p < 0,001
No ha fumado nunca	373	317 (85,0)	387	343 (88,6)	409	292 (71,4)
≤ 1 paquete-año	27	26 (96,3)	80	68 (85,0)	154	130 (84,4)
1,1-10 paquetes-años	116	105 (90,5)	325	261 (80,3)	199	159 (79,9)
> 10 paquetes-años	368	309 (84,0)	379	319 (84,2)	190	127 (66,8)
Tabaquismo pasivo		p = 0,803		p = 0,304		p = 0,499
No	607	521 (85,8)	673	576 (85,6)	673	496 (73,7)
Sí	277	236 (85,2)	500	417 (83,4)	289	219 (75,8)
Perímetro de cintura en cm; media (DE)		p = 0,256		p = 0,482		p = 0,635
Inferior al valor de corte	467	394 (84,4)	684	575 (84,1)	531	398 (75,0)
Superior al valor de corte (≥ 88 en las mujeres o ≥ 102 en los varones)	417	363 (87,1)	485	415 (85,6)	432	318 (73,6)
Índice de masa corporal (kg/m²)		p = 0,122		p = 0,427		p = 0,216
< 18,5	15	15 (100,0)	6	5 (83,3)	20	17 (85,0)
18,5-24,9	242	199 (82,2)	288	237 (82,3)	342	257 (75,2)
25-29,9	327	280 (85,6)	499	421 (84,4)	359	255 (71,0)
≥ 30	300	263 (87,7)	375	326 (86,9)	242	187 (77,3)

El número máximo de datos no disponibles fue de 9 para el color de la piel en Uruguay, 5 para el IMC en Chile y 11 para los paquetes-años en Brasil.

* Los participantes que se sabía que habían fallecido se consideraron localizados.

intervalos y los datos censurados se utilizarán para el análisis de la mortalidad²⁸. Estas estrategias deberían reducir al mínimo el posible sesgo causado por el uso de visitas de seguimiento con intervalos diferentes.

Las muestras de sangre extraídas domiciliariamente requieren una gran cantidad de trabajo y tienen un coste elevado. Por razones de seguridad, se tomó la decisión de trabajar con técnicos de laboratorios clínicos bien conocidos en cada centro. Dada la necesidad de estar en ayunas y los retrasos en la llegada del personal de laboratorio a los hogares, en ocasiones los individuos que habían aceptado la extracción de una muestra de sangre finalmente la rechazaron. Aunque se proporcionó una información detallada sobre la dirección de los domicilios, no siempre fue fácil localizar el hogar

correcto. Además, dadas las restricciones de tiempo establecidas entre la obtención y el procesamiento en el laboratorio (media de 3 h en todos los centros), se programó el análisis de muestras de pocos individuos cada día. La queja principal de los participantes (sobre todo los ancianos) fue la relativa al periodo durante el que debían estar en ayunas. A pesar de estas dificultades, la tasa global de obtención de muestras de sangre fue razonablemente alta (alrededor del 70%). Se siguió estrictamente el mismo protocolo de obtención y procesamiento de las muestras en todos los centros^{29,30}.

Este estudio tiene otras limitaciones que deben señalarse. Una de ellas es la evaluación de tendencias o la disminución de la función pulmonar. Disponemos de 2 estudios transversales realizados

a lo largo del tiempo en la misma población; en consecuencia, el diseño es el de un estudio de cohorte. Sin embargo, para algunos de los parámetros de valoración, como la evolución natural de la enfermedad o la reducción de la función pulmonar a lo largo del tiempo, 2 puntos no son suficientes para evaluar tendencias temporales. Sí pueden establecer, en cambio, un patrón de los parámetros de resultados evaluados en el estudio. Nuestra intención es realizar un tercer seguimiento del estudio PLATINO en el futuro.

Otro punto que puede considerarse una limitación del estudio es la dosis del broncodilatador (200 µg) que se administró a los participantes antes de la segunda espirometría; aunque las nuevas guías GOLD proponen una dosis de 400 µg, pensamos que sería mejor para la comparación con el estudio basal del PLATINO utilizar la misma dosis de broncodilatador; de lo contrario, cualquier resultado futuro podría ser atribuible al aumento de dosis del broncodilatador.

Los datos de mortalidad fueron la limitación más importante del presente estudio. Esta información se extrajo de los certificados de defunción oficiales, y ello planteó algunos problemas. No fue posible encontrar los certificados para una parte de los individuos que, según las familias, habían fallecido (23,9% en Uruguay, 11,7% en Chile y 8,2% en Brasil). Además, un número considerable de los certificados de defunción no habían sido completados adecuadamente por los médicos, principalmente en Uruguay. Con objeto de mejorar la calidad de los datos de mortalidad, se tomó la decisión de que un experto en mortalidad recodificara los certificados de defunción y certificara la causa básica de la muerte^{31,32}. Ese experto no conocía si los individuos fallecidos habían sido diagnosticados o no de EPOC. La calidad de la información de los certificados de defunción de Santiago y de São Paulo fue considerada claramente suficiente por el experto.

A pesar de estas limitaciones, alentamos a los investigadores de Latinoamérica a realizar estudios similares. Nuestro deber es mostrar a las autoridades sanitarias que las estadísticas vitales deben mejorarse en Latinoamérica para permitir la comparación con los datos de otras regiones. Además, la creación de laboratorios centrales, como los biobancos, optimizaría la dedicación de tiempo, los costes y la seguridad en la conservación del material biológico. Las encuestas de este tipo refuerzan la creación de capacidades en Latinoamérica y articulan los esfuerzos por alcanzar niveles superiores de conocimiento científico.

Autoría

A. M. B. Menezes fue la coordinadora general del estudio PLATINO, redactó la versión preliminar del artículo y revisó la versión final. M. M. de Oca revisó también el manuscrito. A. Muiño, M. V. Lopez-Varela, G. Valdivia, C. Lisboa y J. R. Jardim fueron los coordinadores locales del estudio PLATINO. R. Perez-Padilla se encargó del control de calidad de las espirometrías. F. C. Wehrmeister realizó el análisis estadístico. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Financiación

El estudio fue financiado por la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, GlaxoSmithKline y Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses respecto a este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos a la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) su apoyo al estudio PLATINO y a Boehringer Ingelheim GmbH, Glaxo Smith Kline y Novartis la financiación del estudio.

Anexo 1. Miembros del equipo del estudio PLATINO (además de los autores principales)

Maria Márquez, Maria Blanco, Fernanda Rosa, Aquiles Camelier, Francisco Franco, Dolores Moreno y Julio Pertuzé.

Bibliografía

1. PLATINO - Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar [consultado 25 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.platino-alat.org>
2. Burrows B. An overview of obstructive lung diseases. *Med Clin North Am.* 1981;65:455-71.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, 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.* 2013;187:347-65.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez 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.
5. Menezes AM, Victora CG, Perez-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.
6. Castaldi PJ, Cho MH, Litonjua AA, Bakke P, Gulsvik A, Lomas DA, et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45:1147-53.
7. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1065-72.
8. Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Boutaoui N, Bacherman H, Klanderman B, et al. Variable DNA methylation is associated with chronic obstructive pulmonary disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:373-81.
9. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:1215.
10. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PLoS One.* 2012;7:e37483.
11. Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern. Association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res.* 2012;13:71.
12. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118:1-120.
13. Ware Jr JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34:220.
14. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med.* 1989;12:159-82.
15. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936-42.
16. Bonilla J, Bernal G, Santos A, Santos D. A revised Spanish version of the Beck Depression Inventory: Psychometric properties with a Puerto Rican sample of college students. *J Clin Psychol.* 2004;60:119-30.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
18. Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, Marquez MN, Menezes AM. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2008;53:1019-26.
19. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
20. Habicht JP. Standardization of quantitative epidemiological methods in the field. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1974;76:375-84.
21. EpiData software [consultado 10 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.epidata.dk>
22. Stata: data analysis and statistical software [consultado 21 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.stata.com/>
23. Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis. Wiley Online Library; 1990.
24. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122.
25. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10:59.

26. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart 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.
27. Soriano JB, Ancochea J, Miravitlles M, Garcia-Rio F, Duran-Tauleria E, Munoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: A repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J*. 2010;36:758–65.
28. Kirkwood BR, Sterne JAC. Survival analysis: Displaying and comparing survival patterns. En: Kirkwood BR, Sterne JAC, editores. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 272–86.
29. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*. 2008;37:234–44.
30. Holland NT, Smith MT, Eskenazi B, Bastaki M. Biological sample collection and processing for molecular epidemiological studies. *Mutat Res*. 2003;543:217–34.
31. AbouZahr C, Cleland J, Coullare F, Macfarlane SB, Notzon FC, Setel P, et al. The way forward. *Lancet*. 2007;370:1791–9.
32. Laurenti R, de Mello Jorge MH, Gotlieb SL. Underlying cause-of-death mortality statistics: Considering the reliability of data. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23:349–56.
33. Florindo AA, Latorre M do R, Jaime PC, Tanaka T, Zerbini CA. Methodology to evaluate the habitual physical activity in men aged 50 years or more. *Rev Saude Publica*. 2004;38:307–14.