

Redefiniendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Una necesidad urgente

GONZALO ALVEAR T.^{1,2}, LUIS H. SANTIBÁÑEZ S.¹, FERNANDO RIVAS B.¹

Redefining chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an urgent need

Despite therapeutic advances, COPD continues to be a highly prevalent disease with significant morbidity and mortality, highlighting the ineffectiveness of current management strategies focused on treating its irreversible consequences. One of the main reasons for this is the misconception of the disease, based exclusively on spirometric obstruction as a diagnostic criterion. This late-stage approach does not allow for early detection or the development of preventive or curative interventions. Since lung function can start to deteriorate from early stages of life, influenced by genetic and environmental factors that impact different stages of an individual's life, leading to different trajectories of FEV₁, which will ultimately lead to the development of COPD in adulthood, this disease should no longer be considered exclusive to adult smokers and should be understood as a pathological process with variable onset and multiple factors. To implement these concepts into clinical practice, the concept of "Pre-COPD" should be incorporated, allowing for early detection and prevention strategies, focusing on preventing lung damage from early stages of life, before it becomes irreversible. Only then will it be possible to change the course of the disease and move toward its prevention or even a cure.

Keywords: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Prevalence; Morbidity; Risk factors.

Resumen

A pesar de los avances terapéuticos, la EPOC continúa siendo una enfermedad con alta prevalencia, morbilidad y mortalidad, lo que evidencia la ineficacia de las estrategias actuales de manejo enfocadas en tratar sus consecuencias irreversibles. Una de las principales razones de esto es la concepción errónea de la enfermedad, basada exclusivamente en la obstrucción espirométrica como criterio diagnóstico. Esta visión tardía no permite la detección precoz ni el desarrollo de intervenciones preventivas ni curativas. Debido a que la función pulmonar puede comenzar a alterarse desde etapas tempranas de la vida, influenciada por factores genéticos y ambientales que impactan en las diferentes etapas de la vida del individuo, dando origen a diferentes trayectorias del VEF₁, que llevarán al desarrollo de la EPOC en la adultez, esta enfermedad debe dejar de ser considerada como una condición exclusiva del adulto fumador y pasar a entenderse como un proceso patológico de inicio variable y multifactorial. La forma de implementar estos conceptos a la práctica clínica es la incorporación del concepto de "Pre-EPOC", lo que permitirá implementar estrategias de detección temprana y prevención, centrándose en evitar el deterioro pulmonar desde etapas tempranas de la vida, antes de que sea irreversible. Solo así será posible cambiar el curso de la enfermedad y avanzar hacia su prevención o incluso curación.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Prevalencia; Morbilidad; Factores de riesgo.

¹ Integramédica

² Reds salud

Introducción

A pesar de los avances en los conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aún no existen tratamientos efectivos que aborden estos mecanismos¹. Los tratamientos actuales, incluyendo broncodilatadores y corticoides inhalados, macrólidos, roflumilast, enfisetrina y agentes biológicos², tienen efectos, aunque no óptimos, sobre algunos desenlaces, por lo que es frecuente que los pacientes sigan experimentando disnea³, exacerbaciones⁴ y caída del VEF₁⁵. Recientemente han aparecido datos sobre la disminución de la mortalidad con el uso de la terapia triple^{6,7}, aunque estos resultados han sido altamente cuestionados⁸.

En cuanto a las terapias no farmacológicas, si bien la rehabilitación pulmonar ha mostrado mejorar varios desenlaces importantes⁹, su implementación aun presenta desafíos importantes en todo el mundo. Del mismo modo, la cesación tabáquica, con beneficios demostrados, tiene poco éxito en estos pacientes, ya que una proporción importante sigue fumando¹⁰, lo que limita su impacto globalmente.

Quizás es por esto que la prevalencia global, incidencia y mortalidad por EPOC, han seguido aumentando en los últimos años^{11,12}.

En nuestra opinión, la principal razón de este sombrío panorama es la definición inadecuada que tenemos actualmente de la EPOC. Hoy en día, esta se define como la presencia de limitación espirométrica obstructiva en sujetos con factores de riesgo y síntomas²; pero, tal como lo menciona Miravittles, la EPOC no es sinónimo de una limitación crónica de la vía aérea, ya que esta última no es una enfermedad, sino que una definición fisiológica derivada de un examen¹³.

Creemos que la falta de una definición adecuada de la EPOC proviene de una concepción errada de la enfermedad, que lleva a un algoritmo diagnóstico incorrecto, no permitiendo detectarla tempranamente ni desarrollar drogas capaces de modificar su curso, detenerla o curarla (Figura 1).

Hace algunos años se intentó expandir la definición proponiéndose la categoría de GOLD 0 (sujetos con síntomas respiratorios crónicos, sin obstrucción espirométrica), con el fin de incluir a pacientes “en riesgo” de progresar a EPOC espirométrica¹⁴, siendo abandonada posteriormente ya que no todos estos sujetos “en riesgo”

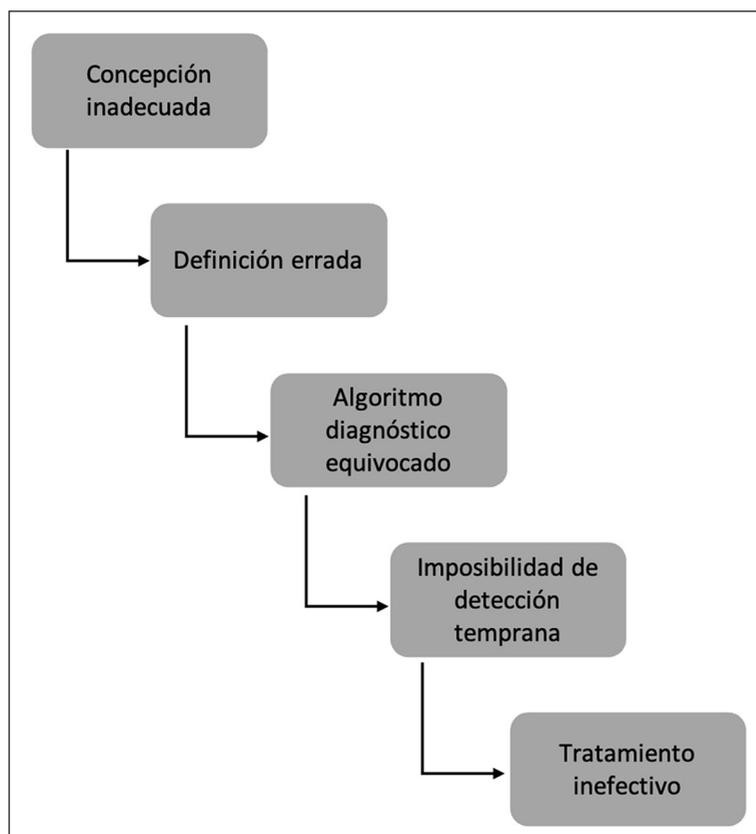


Figura 1. Consecuencias de la actual concepción de la EPOC. Ver texto (Figura elaborada por los autores).

desarrollaban EPOC¹⁵. Recientemente, Agustí y colaboradores han propuesto una nueva concepción de la enfermedad, en la que la EPOC es el resultado de las interacciones dinámicas entre los genes y el ambiente, que suceden en ventanas temporales determinadas durante la vida de un individuo (concepto denominado “GETómica”)¹⁶.

Analizaremos en esta revisión, cómo la actual definición de la EPOC ha impedido el desarrollo de algoritmos de detección temprana e intervenciones efectivas y las propuestas que se están planteando para sortear estos obstáculos.

Definición y concepción actual de la EPOC

La EPOC se define como una enfermedad heterogénea producida en individuos susceptibles que han estado expuestos a partículas y/o gases tóxicos y que presentan obstrucción persistente al flujo aéreo en la espirometría².

El problema con esta definición es que la obstrucción espirométrica aparece una vez que el daño pulmonar ya es irreversible y deja afuera a los individuos con espirometría normal, pero que tienen síntomas y cambios patológicos en la vía aérea y parénquima pulmonar^{17,18}. Estos individuos evidentemente están enfermos y, si no se intervienen, probablemente desarrollarán obstrucción espirométrica más adelante¹⁹. Además, la obstrucción espirométrica no es un buen predictor de síntomas, capacidad de ejercicio ni calidad de vida^{20,21}. Así, en nuestra opinión, esta definición es tardía en el tiempo y no captura la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que no permite el desarrollo de intervenciones terapéuticas ni preventivas eficaces.

La necesidad de la obstrucción espirométrica para definir la EPOC proviene, en nuestra opinión, de una concepción errónea de la enfermedad, derivada, en gran parte, de las curvas de Fletcher y Peto, las que establecieron que la EPOC se producía por la caída acelerada del VEF₁ desde los 40 años en adelante, producto del consumo del tabaco²². El término “Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica” apareció por esta misma época para referirse a la enfermedad que ocurría en adultos fumadores y que se caracterizaba por la presencia de bronquitis crónica y/o enfisema, más obstrucción y caída acelerada del flujo aéreo²³. Todo esto llevó a la concepción que la EPOC era una enfermedad que se iniciaba en la medianía de edad y que se producía siempre por una indefectible caída acelerada del VEF₁ en el tiempo.

Necesidad de una nueva concepción de la enfermedad

La consistente evidencia acumulada en los últimos años ha llevado a que esta concepción tradicional de la EPOC esté siendo cuestionada. Se ha demostrado que no todos los fumadores desarrollan EPOC²⁴ y que, al menos el 20 a 30% de los pacientes con EPOC nunca han fumado²⁵. Además, solo el 50% de los pacientes con EPOC presentan la trayectoria clásica de declinación acelerada del VEF₁ descrita por Fletcher y Peto²⁶. El resto, sigue una trayectoria con declinación normal,^{16,19,27} cuya característica es que nunca alcanzó niveles normales durante la vida²⁷.

Diversos estudios han demostrado que la función pulmonar en la edad adulta está influenciada, en gran medida, por la trayectoria de la función pulmonar durante la niñez²⁸ y al momento de nacer. Así, muchos recién nacidos y niños con función pulmonar baja tienden a mantenerla así durante la adolescencia y edad adulta temprana, lo que se asocia al desarrollo de EPOC^{29,30,31}. De ahí que la baja función pulmonar máxima alcanzada (VEF₁ y CVF) es, al igual que la declinación rápida subsecuente del VEF₁, un factor de riesgo de padecer enfermedad pulmonar y enfisema en el futuro³².

Se han descrito varios factores que pueden influenciar las diferentes trayectorias de la función pulmonar (VEF₁, CVF y/o relación VEF₁/CVF) en las diferentes etapas de la vida, incluyéndolos en el concepto de “GET-ómica” (del inglés *Genomic, Environment y Time*), que postula que, dependiendo de factores genéticos (genética y epigenética) individuales, la exposición a diversos factores ambientales durante diferentes momentos en la vida del individuo (tiempo), incluyendo los periodos de gestación y preconcepcional, afectarán el desarrollo y crecimiento de la función respiratoria, como también la velocidad de deterioro posterior del VEF₁, dando así origen a las distintas trayectorias que desarrollarán EPOC en los adultos mayores¹⁶. Estos factores ambientales incluyen al tabaquismo, tanto activo³³ como pasivo³¹, contaminación aérea, tanto intra como extradomiciliaria^{34,35}, obesidad³⁶, infecciones respiratorias repetidas³⁷, asma mal controlada²⁷ y exposiciones ocupacionales³⁸, entre otras.

Es importante destacar que la interacción entre las diferentes exposiciones a lo largo de la vida puede tener efectos sinérgicos. Por ejemplo, el tabaquismo materno durante el embarazo agrava los efectos del tabaquismo o exposiciones ocupacionales del hijo en la adultez, aumentando el riesgo de limitación al flujo aéreo³⁹.

Por tanto, es posible que la EPOC no se inicie necesariamente en la edad adulta, como se ha creído hasta ahora, sino que podría originarse en cualquier momento de la vida, en función de la cantidad y diversidad de las exposiciones ambientales. Esta nueva concepción de la EPOC, como un proceso que se desarrolla a lo largo de la vida debido a la interacción de múltiples factores de riesgo, que impactan negativamente sobre el desarrollo de la función pulmonar, cambia la percepción tradicional de la enfermedad de una patología exclusiva de los adultos mayores, causada por el tabaquismo y reconoce su heterogeneidad, abriendo la puerta a una comprensión más profunda de la misma. Así, con este cambio conceptual, es posible explicar por qué la EPOC inducida por exposición al humo de la combustión de biomasa es distinta a la EPOC tabáquica, pudiendo incluso tener un perfil inflamatorio diferente^{40,41}.

Nueva concepción, nueva definición

Esta nueva concepción de la EPOC requiere de una nueva definición de la enfermedad, enfocada principalmente a la detección temprana, antes de que esta sea irreversible (es decir, antes que aparezca la obstrucción espirométrica), con el propósito de desarrollar intervenciones terapéuticas

y preventivas que puedan modificar el curso de la enfermedad, revertir lo dañado, e incluso curarla.

Se ha propuesto la incorporación de la llamada “Pre-EPOC” a la definición actual de la EPOC, con el fin de identificar a aquellos individuos que están en riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica irreversible⁴². La Pre-EPOC considera la presencia de síntomas respiratorios crónicos, alteraciones de cualquier parámetro de la función pulmonar (excepto obstrucción espirométrica) y/o alteraciones estructurales imagenológicas, en personas con exposición a los factores de riesgo descritos anteriormente⁴³ (Figura 2).

Pre-EPOC: Síntomas respiratorios crónicos

La presencia de bronquitis crónica (tos y expectoración por al menos tres meses en dos años consecutivos) en sujetos fumadores sin obstrucción espirométrica, aumenta el riesgo futuro de desarrollar limitación al flujo aéreo (EPOC)⁴⁴. Así, bajo esta nueva concepción de la EPOC, estos sujetos deberían identificarse e incorporarse al algoritmo de manejo propuesto más adelante.

Pre-EPOC: Alteraciones respiratorias funcionales

Se han descrito en el último tiempo una serie de alteraciones en la función respiratoria que pueden evolucionar a obstrucción espirométrica

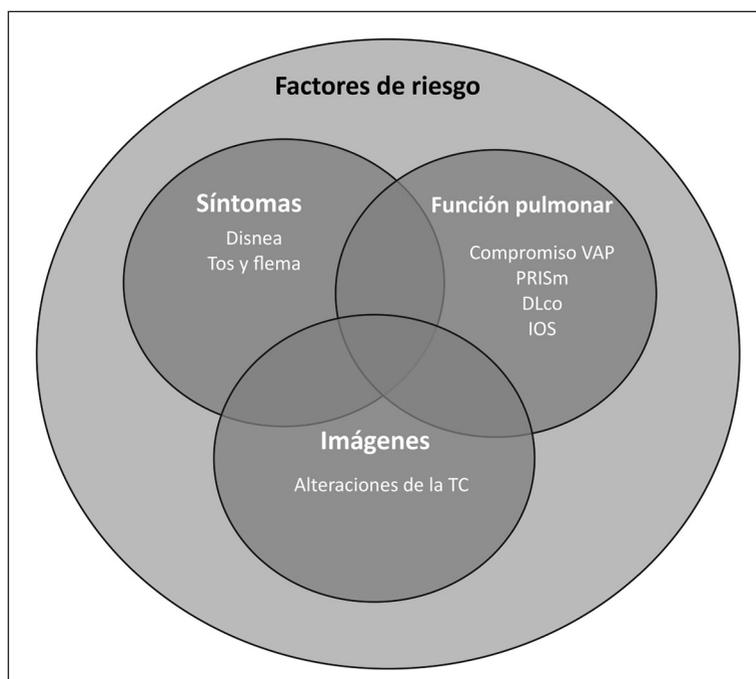


Figura 2. Concepto de Pre-EPOC: Considera a sujetos expuestos a factores de riesgo con espirometría no obstructiva que presentan: a) síntomas respiratorios; b) alteraciones en la función pulmonar y/o c) alteración en las imágenes pulmonares. (Modificada de referencia 43). Abreviaturas: VAP: Vía aérea pequeña; PRISm: Espirometría con disminución del VEF₁ y preservación de la relación VEF₁/CVF; DLCO : Capacidad de difusión medida con monóxido de carbono; IOS: Oscilometría de impulso; TC: Tomografía computada de tórax.

en el tiempo. Por ejemplo, se ha demostrado que la relación VEF_3/VEF_6 baja está asociada con mayor riesgo de desarrollar EPOC espirométrica en fumadores sin EPOC⁴⁵. Los sujetos con disminución aislada del VEF_1 y relación VEF_1/CVF preservada, denominada PRISM, también tienen mayor probabilidad de desarrollar EPOC⁴⁶, al igual que aquellos fumadores con espirometría normal y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) baja⁴⁷.

La oscilometría de impulso (IOS) es más sensible que la espirometría en la detección de la disfunción de la vía aérea pequeña en pacientes con función pulmonar normal⁴⁸ y se ha observado que hasta el 60% de los fumadores sin EPOC presentan algún grado de alteración en la IOS⁴⁹.

Pre-EPOC: Alteraciones imagenológicas

El hallazgo de enfisema pulmonar en la tomografía computada (TC) de tórax, independientemente de su causa, en sujetos sin obstrucción al flujo aéreo, se asocia con mayor riesgo futuro de EPOC⁵⁰. De igual manera, la alteración estructural de las vías aéreas, caracterizada por el engrosamiento de las paredes bronquiales en la TC de tórax, en sujetos sin obstrucción espirométrica, pero expuestos a factores de riesgo, también se relaciona con desarrollo de EPOC en el tiempo⁵¹. Así, también, nuevas técnicas de la TC son capaces de establecer la existencia de disanapsis⁵², que es el desequilibrio entre el calibre de la vía aérea y el crecimiento pulmonar. La disanapsis se asocia con desarrollo de EPOC⁵¹.

Los avances en las técnicas de las imágenes han permitido el desarrollo de nuevos parámetros de medición de alteraciones funcionales de la vía aérea, como el mapeo de respuesta paramétrica, que muestra, además de daño estructural como enfisema, la presencia de enfermedad funcional de las vías aéreas pequeñas⁵³. Se ha demostrado que la presencia de enfermedad funcional de la vía aérea pequeña en fumadores sin obstrucción espirométrica, se asocia con declinación subsecuente del VEF_1 ⁵⁴. También, el PET-CT (acrónimo en inglés de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada) ha demostrado que la captación de contraste está significativamente aumentada en fumadores sin EPOC, comparado con controles sanos⁵⁵.

Si bien debemos reconocer que el concepto de “Pre-EPOC” está aún “en pañales” y, que se necesitan muchos más datos derivados de estudios clínicos para poder desarrollar y validar una nueva definición de la EPOC que incorpore a la Pre-EPOC, creemos que este concepto es primor-

dial para permitir la identificación de aquellos sujetos que desarrollarán “EPOC espirométrica” en el futuro.

Nueva concepción, nueva definición, nuevo manejo

Esta nueva definición de la EPOC que incorpora a la Pre-EPOC, requerirá también de un nuevo algoritmo diagnóstico y nuevo enfoque terapéutico, dirigido siempre a las etapas más tempranas de la enfermedad.

Algoritmo diagnóstico propuesto

Basándonos en la evidencia más sólida disponible en la actualidad, proponemos un algoritmo diagnóstico (Figura 3), en el que incluimos a la Pre-EPOC como parte central.

Para detectar de manera temprana a aquellos individuos con mayor probabilidad de desarrollar EPOC, se propone identificar a los sujetos con antecedentes de exposición a los factores ambientales que han mostrado mayor asociación con el desarrollo futuro de esta enfermedad, tales como la historia familiar de asma, bajo peso de nacimiento, infecciones respiratorias bajas durante la niñez, sibilancias recurrentes durante la niñez y adolescencia, asma no controlada, sensibilización alérgica, tabaquismo pasivo y activo³⁶. Proponemos realizarles una espirometría lo más precozmente posible a estos individuos, ya que, a diferencia de la búsqueda activa de alteraciones espirométricas en la población general, que no resulta costo-efectiva³⁶, es recomendable el seguimiento periódico de estos sujetos para evaluar la normalidad de la función respiratoria y la trayectoria del VEF_1 en el tiempo⁵⁷ (Figura 3). Aunque el periodo óptimo para repetir la espirometría aún no está claro, proponemos realizarlas cada 3 a 5 años, aunque esta sugerencia puede cambiar con la aparición de nuevas evidencias y la exposición a nuevos factores de riesgo o alteraciones en otros exámenes de evaluación pulmonar en el algoritmo de seguimiento.

Nuevo enfoque terapéutico

En la actualidad, no existe evidencia suficiente que permita plantear alguna estrategia de manejo terapéutico para la Pre-EPOC, ya que la mayoría de los estudios terapéuticos, hasta la fecha, incluyen pacientes con obstrucción espirométrica. En nuestra opinión, incorporar la Pre-EPOC en la definición y algoritmo diagnóstico, permitirá la realización de estudios dirigidos a identificar las diferentes vías fisiopatológicas que llevarán a la

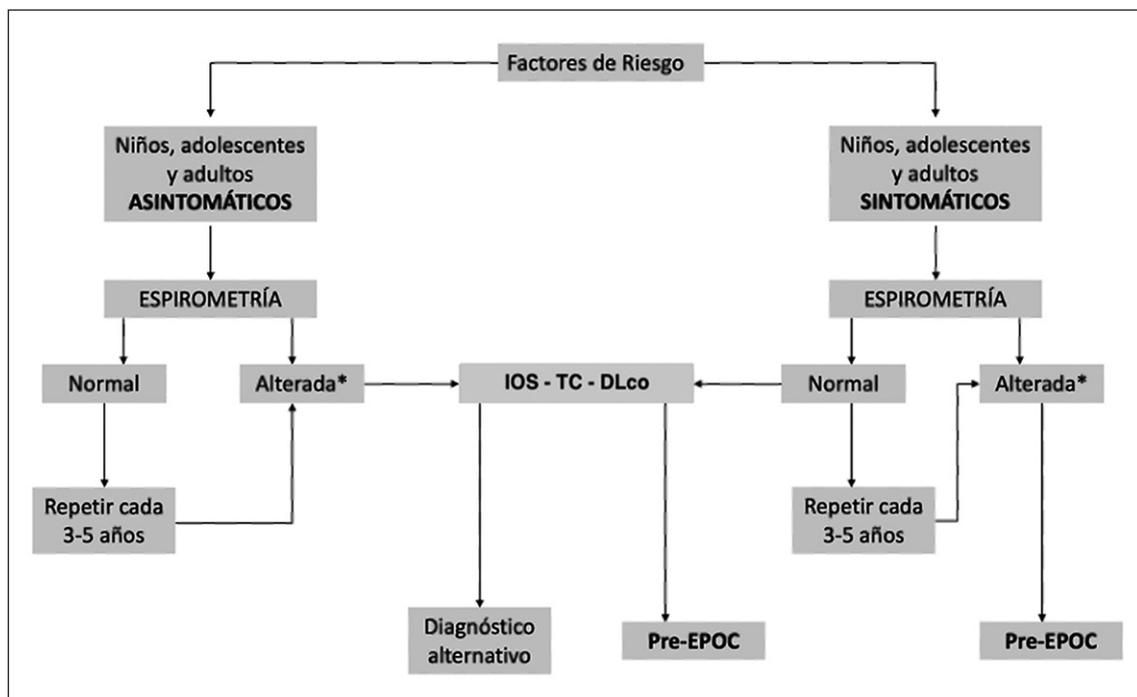


Figura 3. Algoritmo propuesto para la detección de la Pre-EPOC. *Espirometría alterada se refiere a cambios no obstructivos (ver texto). Abreviaturas; IOS: Oscilometría de impulso; TC: Tomografía computada de tórax; DLCO: Capacidad de difusión medida con monóxido de carbono.

aparición de la EPOC según los distintos factores de riesgo, lo que permitirá, sin dudas, el desarrollo de terapias específicas, capaces de lograr los anhelados objetivos de evitar la progresión de la enfermedad, revertir las alteraciones ya existentes e incluso, teóricamente, curarla. También permitirá el desarrollo e implementación de intervenciones de prevención primaria y secundaria.

En el intertanto, hasta que existan más evidencias, proponemos adoptar la estrategia llamada de “rasgos tratables”⁵⁸ para el manejo de la Pre-EPOC.

Nuevos actores en el manejo de la EPOC

Para lograr que este cambio conceptual de la EPOC tenga impacto real, se necesitará que otros actores comiencen a interiorizarse en la enfermedad. Por ejemplo, será necesario que pediatras, obstetras y matronas conozcan la importancia de los factores de riesgo durante el embarazo, la vida temprana, la niñez y la adolescencia. Los políticos y autoridades gubernamentales deberán implementar políticas más rigurosas, incluso prohibitivas, para combatir el tabaquismo, al igual que contra otros productos inhalables dañinos, como la marihuana y cigarrillos electrónicos⁵⁹ entre otros.

Los tratamientos antibaico deberán estar más accesibles y disponibles para todos los fumadores.

También será crucial adoptar una postura de tolerancia cero contra la contaminación del aire, incluyendo campañas de educación a la población sobre la importancia de utilizar combustibles de biomasa con ventilación adecuada, ya que se ha demostrado que la disminución de la contaminación del aire ambiental se asocia con mejor desarrollo de la función respiratoria desde la niñez hasta la adultez joven⁶⁰. El Estado deberá intervenir activamente, también, para fomentar el cambio hacia fuentes de energía no contaminantes, tanto intra como extradomiciliaria⁶¹.

Por otro lado, se deberán adoptar medidas efectivas para mejorar la salud de las mujeres embarazadas, con el objetivo de prevenir los partos prematuros, debido a su asociación con peor salud respiratoria en la adultez⁶² y garantizar una nutrición adecuada durante el embarazo, como también mejorar la educación de los padres para evitar la exposición a ambientes tóxicos y el consumo de tabaco.

Se estima que los trabajadores expuestos tienen un riesgo 22% mayor de desarrollar EPOC y que el 15% de los casos de EPOC en los países

de ingresos altos son atribuibles a la exposición laboral a contaminantes⁶³, por lo que se deberán implementar políticas más rigurosas para proteger la salud de los trabajadores y reducir la carga de enfermedad relacionada con la contaminación ocupacional.

Conclusiones

El aumento continuo de la prevalencia, incidencia y mortalidad por EPOC a nivel global y la evidente falta de desarrollo de nuevas terapias específicas, se deben en gran parte, a nuestro entender, a la definición y concepción erradas que tenemos actualmente de la enfermedad. Debemos considerar a la EPOC como el resultado de una combinación de procesos patológicos, en sujetos genéticamente susceptibles, que probablemente se originan en la infancia y se ven afectados por múltiples factores a lo largo de la vida, y que impactan negativamente en la estructura y función del sistema respiratorio. En línea con esta nueva concepción, debemos redefinir la EPOC con enfoque en la detección más temprana, antes que aparezca la obstrucción de la vía aérea. Esto ayudará a dirigir la investigación y el enfoque terapéutico hacia la prevención y curación, en lugar de centrarse en los aspectos irreversibles de la enfermedad.

A nuestro entender, la incorporación de la Pre-EPOC en la definición y manejo de la EPOC permitirá el desarrollo de terapias eficaces que eviten y minimicen los procesos patológicos, previniendo los cambios irreversibles en la función y estructura pulmonar, como también permitirá el desarrollo e implementación de medidas de prevención primaria y secundaria.

Referencias bibliográficas

- 1 YIP KP, STOCKLEY RA, SAPEY E. Catching "Early" COPD-The Diagnostic Conundrum. *Int J Chron Obstruct Pulmon* 2021;16:957-968.
- 2 GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD), Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. Acceso: 18-06-2025.
- 3 EKSTRÖM M, NILSSON F, ABERNETHY AA, CURROW DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1079-1092.
- 4 CHEN S, MIRAVITLLES M, RHEE CK, PAVORD ID, EMMANUEL B, ALACQUA M, et al. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Evidence of Eosinophilic Inflammation Experience Exacerbations Despite Receiving Maximal Inhaled Maintenance Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2022; 17:2187-2200.
- 5 PAPI A, BEGHÉ B, FABBRI LM. Rate of Decline of FEV 1 as Biomarker of Survival? *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:663-665.
- 6 MARTINEZ FJ, RABE KF, FERGUSON GT, WEDZICHA JA, SINGH D, WANG C, et al. ETHOS investigators. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide /glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:553-564.
- 7 LIPSON DA, CRIM C, CRINER GJ, DAY NC, DRANSFIELD MT, HALPIN DMG, et al.; IMPACT Investigators. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201: 1508-1516.
- 8 SUISSA S. Perplexing mortality data from triple therapy trials in COPD. *Lancet Respir Med* 2021; 9:684-685.
- 9 MCCARTHY B, CASEY D, DEVANE D, MURPHY K, MURPHY E, LACASSE Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003793.
- 10 PASHUTINA Y, KOTZ D, KASTAUN S. Attempts to quit smoking, use of smoking cessation methods, and associated characteristics among COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; 32:50.
- 11 ADELOYE D, SONG P, ZHU Y, CAMPBELL H, SHEIKH A, RUDAN I, on behalf of NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10:447-58.
- 12 LI HY, GAO TY, FANG W, XIAN-YU CY, DENG NJ, ZHANG NIU YM. Global, regional and national burden of chronic obstructive pulmonary disease over a 30-year period: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Respirology* 2023;28:29-36.
- 13 AGUSTÍ A, MIRAVITLLES M. Etiotypes in COPD: a pro/con debate. *Arch Bronconeumol* 2024; 60:678-681
- 14 PAUWELS RA, BUIST AS, CALVERLEY PM, JENKINS CR, HURD SS, GOLD SCIENTIFIC COMMITTEE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
- 15 VESTBO J, LANGE P. Can GOLD stage 0 provide

- information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:329-332
- 16 AGUSTÍ A, MELÉN E, DEMEO DL, BREYER-KOHANSAL R, FANER R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; 10:512-524.
 - 17 AGUSTÍ A, HOGG JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381:1248-56.
 - 18 WOODRUFF PG, BARR RG, BLEECKER E, CHRISTENSON SA, COUPER D, CURTIS JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016;374: 1811-1821.
 - 19 STOLZ D, MKOROMBINDO T, SCHUMANN DM, AGUSTI A, ASH SY, BAFADHEL M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400:921-972.
 - 20 AGUSTI A, CALVERLEY PMA, CELLI B, COXSON HO, EDWARDS LD, LOMAS DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
 - 21 CAZZOLA M, BLASI F. There is still no established and accepted definition of COPD. *Respir Med* 2023; 214:107262
 - 22 FLETCHER C, PETO R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-1648.
 - 23 WATSON RA, PRIDE NB. Early history of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1808-1980. *COPD* 2016; 13:262-273.
 - 24 SCHAYCK CPO, KAPER J. Smoking and COPD: will they ever vanish into smoke? *Prim Care Respir J* 2006; 15:81-83.
 - 25 POSTMA DS, BUSH A, VAN DEN BERGE M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385:899-909.
 - 26 LANGE P, CELLI B, AGUSTÍ A, JENSEN GB, DIVO M, FANER R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:111-122.
 - 27 BUI DS, LODGE CJ, BURGESS JA, LOWE A, PERRET J, BUI MQ, et al. Childhood predictors and adult COPD risk of lung function trajectories: a prospective cohort study from the first to the sixth decade. *Lancet Respir Med* 2018; 6:535-544.
 - 28 BUI DS, BURGESS JA, LOWE AJ, PERRET JL, LODGE CJ, BUI M, et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:39-46.
 - 29 SIMPSON SJ, TURKOVIC L, WILSON AC, VERHEGGEN M, LOGIE KM, PILLOW JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:350-359.
 - 30 DOYLE LW, ANDERSSON S, BUSH A, CHEONG JLY, CLEMM H, EVENSEN KAI, et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2019;7:677-686.
 - 31 BELGRAVE DCM, GRANELL R, TURNER SW, CURTIN JA, BUCHAN IE, SOUËF PN, et al. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6:526-534.
 - 32 WASHKO GR, COLANGELO LA, ESTÉPAR R, ASH SY, BHATT SP, OKAJIMA Y, et al. Adult Life-Course Trajectories of Lung Function and the Development of Emphysema: The CARDIA Lung Study. *Am J Med* 2020; 133:222-230.
 - 33 CARRARO S, SCHELTEMA N, BONT L, BARALDI E. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *Eur Respir J* 2014; 44:1682-1696.
 - 34 MILANZI EB, KOPPELMAN GH, OLDENWENING M, SMIT HA, WIJGA AH, VONK JM, et al. Air pollution exposure and lung function until age 16 years: the PIAMA birth cohort study. *Eur Respir J* 2018; 52:1800218.
 - 35 QIU AY, LENG S, MCCORMACK M, PEDEN DB, SOOD A. Lung Effects of Household Air Pollution. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10: 2807-2819.
 - 36 OKYERE DO, BUI DS, WASHKO GR, LODGE CJ, LOWE AJ, CASSIM R, et al. Predictors of lung function trajectories in population-based studies: A systematic review. *Respirology* 2021; 26:938-959.
 - 37 POLVERINO F, STERN DA, SNYDER EM, WHEATLEY-GUY C, BHATT SP, MARTINEZ FD, et al. Lower respiratory illnesses in childhood are associated with the presence of air trapping in early adulthood. *Respir Med* 2023;206:107062.
 - 38 DE MATTEIS S. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022; 22:73-79.
 - 39 MAGNUS MC, HENDERSON J, TILLING K, HOWE LD, FRASER A. Independent and combined associations of maternal and own smoking with adult lung function and COPD. *Int J Epidemiol* 2018;47:1855-1864.
 - 40 CHEN J, JIANG C, ZHENG Y, ZHAO D, WU F, ZHAO Z, et al. Lung Features in Individuals with Biomass Smoke Exposure Characterized by CTScan and Changes in Pulmonary Function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16: 2575-2584.
 - 41 OLLOQUEQUI J, JAIME S, PARRA V, CORNEJO-CÓRDOVA E, VALDIVIA G, AGUSTÍ A, et al.

- Comparative analysis of COPD associated with tobacco smoking, biomass smoke exposure or both. *Respir Res* 2018; 19(1):13.
- 42 MARTINEZ FJ, AGUSTI A, CELLI BR, HAN MK, ALLINSON JP, BHATT SP, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205:275-287.
- 43 HAN MK, AGUSTI A, CELLI BR, CRINER GJ, HALPIN DMG, ROCHE N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:414-423.
- 44 GUERRA S, SHERRILL DL, VENKER C, CECCATO CM, HALONEN M, MARTINEZ FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64:894-900.
- 45 YEE N, MARKOVIC D, BUHR RG, FORTIS S, ARJOMANDI M, COUPER D, et al. Significance of FEV3/FEV6 in Recognition of Early Airway Disease in Smokers at Risk of Development of COPD: Analysis of the SPIROMICS Cohort. *Chest* 2022;161: 949-959.
- 46 ADIBI A, SADATSAFAVI M. Looking at the COPD spectrum through "PRISm". *Eur Respir J* 2020; 55:1902217.
- 47 HARVEY BG, STRULOVICI-BAREL Y, KANER RJ, SANDERS A, VINCENT TL, MEZEY JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015;46:1589-1597.
- 48 LUN L, PENG J, ZHAO N, WU F, TIAN H, YANG H, et al. Discordant Spirometry and Impulse Oscillometry Assessments in the Diagnosis of Small Airway Dysfunction. *Front Physiol* 2022; 13:892448.
- 49 BERGER KI, GOLDRING RM, OPPENHEIMER BW. Should Oscillometry Be Used to Screen for Airway Disease? Yes. *Chest* 2015; 148:1131-1135.
- 50 Oh AS, Strand M, Pratte K, Regan EA, Humphries S, Crapo JD, et al. Visual Emphysema at Chest CT in GOLD Stage 0 Cigarette Smokers Predicts Disease Progression: Results from the COPD Gene Study. *Radiology* 2020; 296:641-649.
- 51 SMITH BM, KIRBY M, HOFFMAN EA, KRONMAL RA, AARON SD, ALLEN NB, et al. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults. *JAMA* 2020; 323:2268-2280.
- 52 VAMEGHESTAHBANATI M, HIURA GT, BARR RG, SIEREN JC, SMITH BM, HOFFMAN EA. CT-Assessed Dysanapsis and Airflow Obstruction in Early and Mild Adulthood. *Chest* 2021; 161:389-391
- 53 HOFF BA, POMPE E, GALBAN S, POSTMA DS, LAMMERS JW, TEN HACKEN NHT, et al. CT-Based Local Distribution Metric Improves Characterization of COPD. *Sci Rep* 2017; 7:2999
- 54 LABAKI WW, MARTINEZ CH, MARTINEZ FJ, GALBAN CJ, ROSS BD, WASHKO GR, et al. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1372-1379.
- 55 VASS L, FISK M, CHERIYAN J, MOHAN D, FORMAN J, OSENI A, et al. Quantitative 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to assess pulmonary inflammation in COPD. *ERJ Open Res* 2021; 7:00699-2020.
- 56 WEBBER EM, LIN JS, THOMAS RG. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022; 327:1812-1816.
- 57 AGUSTÍ A, CELLI B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. *ERJ Open Res* 2017;3:00117-2017.
- 58 PAPI A, FANER R, PAVORD I, BARALDI F, MC DONALD VM, THOMAS M, et al. From treatable traits to GETomics in airway diseases: moving toward clinical practice. *Eur Respir Rev* 2024; 33:230143.
- 59 BUCHANAN T, LINDORFF K, CARSON-CH-AHHOUD K. E-cigarette regulation: Is it time for a new Framework Convention on Tobacco Control? *Respirology*. 2023; 28:220-222.
- 60 YU Z, MERID SK, BELLANDER T, BERGSTRÖM A, ENEROTH K, GEORGELIS A, et al. Associations of improved air quality with lung function growth from childhood to adulthood: the BAMSE study. *Eur Respir J* 2023;61:2201783.
- 61 PUZZOLO E, FLEEMAN N, LORENZETTI F, RUBINSTEIN F, LI Y, XING R, et al. Estimated Health Effects from Domestic Use of Gaseous Fuels for Cooking and Heating in High-Income, Middle-Income and Low-Income Countries: a Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2024; 12:281-293
- 62 TSANG KD, TRAMPER-STRANDERS GA, BEEN JV, HOFFMANN AK, REISS IK, PIJNENBURG MWH, et al. Moderate-to-Late Prematurity: Understanding Respiratory Consequences and Modifiable Risk Factors. *Eur Respir Rev* 2025; 34:240267
- 63 SADHRA S, KURMI OP, SADHRA SS, LAM KBH, AYRES JG. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:725-734.

Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Alvear Téllez

Integramédica - RedSalud

Email: galveart@hotmail.com