



**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEVERIDAD DEL EPOC DE ACUERDO A
PARÁMETROS ESPIROMETRICOS SEGÚN LA GUIA GOLD VS ATS EN
PACIENTES ATENTIDOS DURANTE LOS AÑOS (2018-2019) EN EL INSTITUTO
NEUMOLOGICO DE CORDOBA”**

NEYLOR CHALABE JIMENEZ

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEVERIDAD DEL EPOC DE ACUERDO A
PARÁMETROS ESPIROMÉTRICOS SEGÚN LA GUIA GOLD VS ATS EN
PACIENTES ATENDIDOS DURANTE LOS AÑOS (2018-2019) EN EL INSTITUTO
NEUMOLÓGICO DE CORDOBA**

NEYLOR CHALABE JIMENEZ
Residente Medicina Interna

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina interna

TUTORES

TULIO LAZARO
MD. Esp. Medicina interna-Neumología.

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLAMSON
MD. M. Sc. Salud Pública

UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. OBJETIVOS	19
4. 1. OBJETIVO GENERAL	19
4. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5. MARCO TEÓRICO	20
5. 1. EPIDEMIOLOGÍA	20
5.2 FISIOPATOLOGÍA	23
5.3 FACTOR DE RIESGO	25
5.4 abordaje DIAGNÓSTICO	30
5.5. factores BIOQUÍMICOS relacionados	33
5.6. tratamiento	36
6. ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)	42
7. HIPÓTESIS	43
8. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)	43
9. METODOLOGÍA	45
9. 1. TIPO DE DISEÑO	45
9 2. POBLACIÓN	45
9. 2. 1. Población Marco o referencia	45
9. 2. 2. Población de estudio	45
9. 2. 3. Población sujeto de estudio	45
9. 3. MUESTRA Y MUESTREO	46
9. 3. 1. Cálculo de la muestra	46
9. 3. 2. Técnica de muestreo	46
9. 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	46
9. 5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
9. 5. 1. Fuentes	47
9. 5. 1. Fases	47

9. 6. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
10. PRESUPUESTO	48
11. CRONOGRAMA	49
REFERENCIAS	50

INTRODUCCIÓN

Los pacientes afectados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen una elevada morbilidad y por ende un deterioro significativo en su calidad de vida asociado a un gran riesgo de muerte, a pesar de grandes avances terapéuticos actuales. Esta enfermedad ocuparía para el año 2020 la tercera causa de mortalidad a nivel mundial por lo que representa en la actualidad un problema de salud pública de primer orden con elevados costos socio-sanitarios para el paciente y sus respectivas familias, así como para los sistemas nacionales e internacionales de salud.

La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) es un consenso internacional auspiciado por la National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) y la organización mundial de la salud (OMS) cuya finalidad es unificar criterios en cuanto a diagnóstico, estadificación y seguimiento de los pacientes con EPOC. A partir del año 2007 la iniciativa GOLD clasificó la severidad del EPOC en base al grado de limitación al flujo de aire en los pacientes con una relación VEF_1/CVF postbroncodilatador $<70\%$ obteniéndose cuatro estadios: GOLD I o leve ($VEF_1 >80\%$ del predicho), GOLD II o moderado ($VEF_1 >50\%$ pero $<80\%$ del predicho), GOLD III o severo ($VEF_1 >30\%$ pero $<50\%$ del predicho) y GOLD IV o muy severo ($VEF_1 < 30\%$ del predicho) (1). El fundamento de utilizar el VEF_1 postbroncodilatador parece derivar de la suposición que habría menos variabilidad y estar menos influenciado por el incumplimiento de las instrucciones a la hora de retener la medicación broncodilatadora durante el estudio espirométrico. Sin embargo, las informaciones sobre la estimación de la severidad en estudios a 5 años y errores estándares fueron un poco más altos para aquellos pacientes utilizando VEF_1 pre broncodilatador en 4484 de participantes en el estudio nacional pulmonar (NHL) con una limitación de flujo de aire leve a moderado (2). Estos hallazgos sugirieron que las mediciones del VEF_1 pre broncodilatador en series puede ser suficientes para comparar el impacto de las intervenciones terapéuticas y en la tasa de cambios anuales del VEF_1 . Por lo tanto, los resultados podrían diferir en una población con EPOC mas grave.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de ser el EPOC una de las patologías causantes de grandes índices de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, su diagnóstico se basa en el uso de la espirometría como prueba de función pulmonar tomando como referencia un VEF_1 /FVC post broncodilatador $<0,70$ basado en criterios de la guía GOLD (3) con límites fijos que pueden ser más simples de usar en la práctica clínica. Sin embargo, los estudios sugieren que sobrestima la enfermedad en ancianos (4), y esto no suele ser diferente en nuestro medio. Mientras que las pautas de la American Thoracic Society/ European Thoracic Society (ATS/ETS) respaldan el uso de espirometrías pre broncodilatador.

A nivel internacional, estimaciones recientes basadas en datos auto informados 15 millones de estadounidenses mayor de 18 años han sido diagnosticados de EPOC. Sin embargo estimar la prevalencia de su severidad puede ser un desafío y esto puede variar de acuerdo al método diagnóstico (historia clínica, espirometría), criterios utilizados según guías GOLD y ATS/ETS y grupo etario (5). En Latinoamérica dos estudios epidemiológicos el Proyecto latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) y PREPOCOL, han proporcionado información sobre la prevalencia de EPOC. En Colombia según PREPOCOL reporta una prevalencia de EPOC del 8.9% (desde 6.2% en Barranquilla hasta 13% en Medellín) (6). El subdiagnóstico en este estudio fue del 89% y diagnóstico erróneo fue del 64% como principal causa de lo anterior fue la subutilización de la espirometría como herramienta diagnóstica.

En nuestro país el diagnóstico de EPOC se basa en el criterio espirométrico de utilizar el VEF_1 post broncodilatador basado en guías GOLD por su fácil aplicabilidad, sin embargo, puede subdiagnosticar la presencia de obstrucción en pacientes jóvenes y sobrediagnosticarla en pacientes > 65 años sin factores de riesgo extrapolando lo anterior a la clasificación de la enfermedad (7). A la fecha no sabemos si este perfil es similar al reportado previamente en otros países y no se ha establecido una evidencia clínica para evaluar si se puede reemplazar la valoración del VEF_1 post broncodilatador por el VEF_1 pre broncodilatador para clasificar la severidad del EPOC (8).

Desde este punto de vista se toma como referencia un estudio realizado en el año 2012 en el departamento de neumología del centro médico CHENG en Taiwan donde se reclutaron 300 pacientes con EPOC con una edad de 40 años en adelante y se realizó la comparación de la clasificación de la severidad de su enfermedad teniendo en cuenta valores espirométricos del VEF_1 pre y post broncodilatador y el impacto que tuvo en la mortalidad de los cuales 283 fueron hombres. La mediana de supervivencia desde la entrada en el estudio longitudinal fue de 31 meses (1-51 meses), con 35 pacientes (11,7%) murieron durante el seguimiento (mediana supervivencia 12 meses versus 32 meses para los sobrevivientes); Las causas de mortalidad fueron las enfermedades respiratorias (20/35; 57,1%), malignidad (7/35; 20,0%), enfermedad cardiovascular (3/35; 8.6%), suicidio (1/35; 2.9%) y causas desconocidas (4/35; 11,4%), concluyeron que el porcentaje de VEF_1 post broncodilatador fue mejor que el pre broncodilatador en evaluación de gravedad del EPOC y el impacto en la mortalidad del paciente (9).

Es importante comparar al grupo de pacientes con EPOC enfocándose en la clasificación de su severidad a su vez que en sus características sociodemográficas y clínicas (incluyendo edad, sexo, medidas antropométricas), así como describir el posible impacto de esta enfermedad sobre comorbilidades ya previamente establecidas. Por estas múltiples razones, se hace necesario hacer una comparación minuciosa de este tipo de pacientes de nuestro medio y se formula la siguiente pregunta problema:

¿Se puede clasificar mejor la severidad del EPOC teniendo en cuenta el VEF_1 pre broncodilatador basados en guías ATS/ETS de los pacientes atendidos con diagnóstico de EPOC en el Instituto Neumológico de Córdoba entre los años 2018-2019?

3. JUSTIFICACIÓN

El análisis de una población con EPOC y la comparación de sus respectivas clasificaciones de severidad de la enfermedad asociada a la caracterización las comorbilidades de la enfermedad sería interesante considerando que este estudio al realizarse en una población de la región caribe colombiana y que no contamos con un estudio en nuestro país, nos permitiría identificar diferentes variables clínicas que puedan impactar en el desarrollo y pronóstico de la enfermedad , por lo anterior podríamos llevar un mejor direccionamiento de la terapia farmacológica médica para su control lo cual disminuiría riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones e incremento en los costos de la atención en salud de nuestros pacientes.

Esta es una patología frecuente principalmente en la consulta de los servicios de medicina interna y neumología, no despreciando el ingreso que pueda tener a urgencias, las exacerbaciones que se presente teniendo como principal equipo atención los médicos generales. Debemos sopesar la importancia de establecer pronóstico que se relaciona con una buena clasificación del EPOC, y a su vez un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes que se asoció con una buena utilización en los recursos sanitarios para su atención por la frecuencia de sus recaídas que requieren valoración en urgencias, hospitalización y estudios complementarios.

Contar con una descripción local permitirá establecer comparaciones con poblaciones internacionales. Facilitará también brindar un punto de referencia para evaluar la aplicabilidad de recomendaciones internacionales en nuestro entorno con la intención de profundizar en el conocimiento de esta patología que impactan la calidad de vida y el rendimiento de nuestros pacientes. Así mismo, este estudio favorece la caracterización de una población vulnerable y no identificada previamente.

4. OBJETIVOS

4. 1. OBJETIVO GENERAL

Comparar las espirometrias de una cohorte de pacientes con diagnóstico de EPOC basado en la severidad según guías GOLD y ATS en el Instituto Neumológico de Córdoba en la Ciudad de Montería entre los años 2018- 2019

4. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las comorbilidades más frecuentes en pacientes con diagnóstico de EPOC.
- Evaluar las ocupaciones más frecuentes en pacientes con EPOC.
- Determinar los datos demográficos como edad y sexo más frecuente que se asociaron a mayor severidad del EPOC.

5. MARCO TEÓRICO

5. 1. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de EPOC es difícil de estimar debido a los diferentes enfoques utilizados para calcular la prevalencia. El estudio Global Burden of Disease Study 2015 estimó la prevalencia global de EPOC en aproximadamente 174 millones de casos. (10) En 2010, Adeloye y sus colegas. (11) estimó una prevalencia global de 384 millones de casos sobre la base de criterios espirométricos de limitación de flujo de aire fijo aplicados en varias cohortes epidemiológicas.

A nivel regional, no solo hay diferencias en la prevalencia de la EPOC, con la prevalencia más alta en las Américas (alrededor del 15% en 2010), sino también en el aumento porcentual de la EPOC en los últimos 20 años. (11) El mayor aumento entre 1990 y 2010 se produjo en las regiones del Mediterráneo Oriental (119%) y África (102%). (11) Una de las principales dificultades para estimar la prevalencia global de EPOC es el diagnóstico insuficiente, especialmente en países de bajos ingresos. (12) La EPOC está especialmente subdiagnosticada en pacientes más jóvenes, nunca fumadores o fumadores actuales, y pacientes con enfermedad menos grave o educación inferior. (12).

Aunque la EPOC es más común en hombres que en mujeres, (11) el aumento del consumo de tabaco entre las mujeres en los países de altos ingresos y el mayor riesgo de exposición a la contaminación del aire interior, como el combustible de biomasa utilizado para cocinar y calentar, en los países de bajos ingresos, podría conducir a una prevalencia similar en los sexos en el país. futuro. (13) La alta susceptibilidad al desarrollo de la limitación del flujo de aire en las mujeres en comparación con los hombres también aumentará el riesgo de EPOC en las mujeres.

La alta prevalencia de EPOC la convierte en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2015, la EPOC ocupó el tercer lugar entre las tasas mundiales de mortalidad estandarizadas por edad para ambos sexos, con aproximadamente 3.2 millones de pacientes muriendo de la enfermedad. (14) Las dos principales causas de muerte son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. (14) Sin embargo, considerando que un tercio de los pacientes con EPOC muere de enfermedades cardiovasculares, (15), (16) y un tercio de los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen limitación del flujo de aire, (17) las tasas de mortalidad global atribuibles a la EPOC podrían subestimarse aún más. La tasa de mortalidad global de la EPOC

aumentó entre 2005 y 2015, principalmente debido al envejecimiento de la población, (14) mientras que las tasas de mortalidad específicas por edad disminuyeron. (18) En consecuencia, los pacientes con discapacidad aumentaron en un 16% durante el mismo período. (19) Casi el 90% de las muertes por EPOC ocurren en países de bajos y medianos ingresos. (13) Por lo tanto, cualquier éxito en la lucha contra la mortalidad excesiva por EPOC solo se puede lograr si los futuros programas mundiales de enfermedades ponen un mayor énfasis en estos países.

El tabaquismo es la principal causa de EPOC a nivel mundial. (20) Aunque la proporción de personas que fuman disminuyó entre 1990 y 2015 (un 28% en hombres y un 29% en mujeres) (21) mil millones de personas todavía fumaban tabaco en 2015. (22) Fumar es más común en hombres de 15 años o más en el Pacífico occidental (49%), Europa (39%), el sudeste asiático (32%) y el Mediterráneo oriental (26%). (23) Otros factores de riesgo, como la inhalación de humo del combustible de biomasa o las partículas ambientales, pueden ser más importantes, especialmente en países de bajos ingresos. Más personas están expuestas al humo y partículas del combustible de biomasa en todo el mundo que del humo del tabaco. (24) La contaminación ambiental por partículas y la exposición ocupacional al humo de segunda mano ha aumentado sustancialmente en los últimos 25 años. (21) dando lugar a especulaciones de que estos factores podrían convertirse en una causa mayor de EPOC en el futuro. Actualmente, se estima que la exposición al humo interior de los combustibles de biomasa representa el 35% de los casos de EPOC en países de bajos y medianos ingresos. (20).

Dos estudios epidemiológicos, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) y PREPOCOL, han proporcionado información sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica (25,26). Utilizando como criterio diagnóstico la relación $VEF1/ CVF < 0,70$ post-BD la prevalencia global de EPOC en PLATINO es 14,3% (desde 7,8% en Ciudad de México a 19,7% en Montevideo) (25). El estudio de Prevalencia de la EPOC en Colombia -PREPOCOL (2005) realizado por la Fundación Neumológica Colombiana, determinó que a nivel nacional 9 de cada 100 personas mayores de 40 años tenían EPOC, porcentaje que se distribuyó en 8.5% en Bogotá, 6.2% en Barranquilla, 7.9% en Bucaramanga, 8.5% en Cali y 13.5% en Medellín. Las diferencias de prevalencia entre las ciudades se relacionan directamente con el porcentaje de sujetos fumadores en cada ciudad, que varió entre el 14% en Barranquilla hasta el 29% en Medellín, y su porcentaje va en aumento, principalmente en escolares jóvenes (26).

5.1.2 FISIOPATOLOGÍA

La EPOC es una enfermedad inflamatoria a menudo progresiva de las vías respiratorias, los alvéolos y la microvasculatura; se debate cuál de estos aspectos son prevenibles y tratables. La característica funcional clave de la EPOC es la limitación irreversible del flujo de aire. El proceso de la enfermedad incluye la remodelación del compartimento de las vías aéreas pequeñas y la pérdida del retroceso elástico por la destrucción enfisematosa del parénquima, lo que resulta en una disminución progresiva del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1), un vaciado pulmonar inadecuado al expirar y la hiperinflación estática y dinámica subsiguiente. (27) Grandes estudios de cohorte (28,29) sugieren que el enfisema y la enfermedad de las vías respiratorias también están presentes en un número sustancial de fumadores sintomáticos y exfumadores, incluso sin evidencia de limitación del flujo aéreo. Además de las exposiciones ambientales, los factores de riesgo genético están cada vez más implicados en el desarrollo de la adicción a la nicotina, la bronquitis crónica, la pérdida de la función pulmonar y el desarrollo pulmonar temprano. (30, 31). Además, la regulación epigenética se ha implicado en la patogénesis de la EPOC. (32) En pacientes con obstrucción leve del flujo de aire, varios mecanismos fisiológicos compensatorios y adaptativos aseguran que el sistema respiratorio cumpla con su tarea principal de mantener un intercambio de gases pulmonar adecuado. (33) Sin embargo, estos pacientes no han sido estudiados ampliamente. Comprender estos cambios tempranos y su relación con el desarrollo de lesiones en las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos podría ayudar al desarrollo de tratamientos preventivos efectivos.

La exposición a factores de riesgo comunes puede provocar inflamación de la mucosa y la glándula, con aumento de la secreción mucosa e hiperplasia de células epiteliales y reparación de tejidos alterados en pequeñas vías aéreas conductoras en el caso de bronquitis crónica. (34) Con la aplicación generalizada de la TC en la atención clínica, más pacientes tienen evidencias de bronquiectasias generalmente leves en las tomografías computarizadas que no son fácilmente detectables en las radiografías de tórax convencionales. (35) Estas anomalías anatómicas de las vías aéreas en pacientes con EPOC primaria podrían representar un fenotipo distinto dentro del espectro de la EPOC. (35) Sin embargo, McDonough y colegas (36) han demostrado que el aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con EPOC podría ser el resultado del estrechamiento y la desaparición de pequeñas vías aéreas conductoras y bronquiolos respiratorios que preceden el desarrollo de enfisema. Estos hallazgos son probablemente cruciales para la comprensión del desarrollo temprano de la enfermedad y las vías que conducen a los diversos fenotipos de EPOC. Los hallazgos también plantean la cuestión de cuándo desaparecen las vías aéreas, lo que también informa la discusión sobre la diversidad de la EPOC. En contraste con las ideas anteriores, algunas personas con EPOC no muestran un exceso de

disminución de la función pulmonar con el tiempo. (37) La creciente evidencia de que los cambios en la vida temprana tienen un profundo efecto en el curso natural de la enfermedad mediante el establecimiento de un nivel individual de función pulmonar ha desafiado el concepto de una historia natural única de EPOC. 1 Estos datos también podrían ayudar a aclarar la terminología algo oscura en torno a la superposición clínica del asma y la EPOC. La trayectoria de un cambio de por vida en la función pulmonar (38) no es un requisito previo para el asma persistente, pero es común en la EPOC. (39)

La lesión de las células epiteliales de las vías respiratorias desencadena una respuesta inflamatoria no específica a través de la liberación de moléculas intracelulares endógenas o patrones moleculares asociados al peligro. Estas señales se identifican mediante receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores Toll-like 4 y 2 en las células epiteliales, y dan como resultado la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1 y 8. (34) Los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y células dendríticas, reclutados en el sitio de inflamación, constituyen la respuesta inmune innata. (40), (41), (42) Las enzimas proteolíticas y las especies reactivas de oxígeno contribuyen al daño tisular, particularmente cuando no hay antiproteasas o factores antioxidantes. 33 A medida que la enfermedad progresa, se pueden desarrollar agregados linfoides alrededor de las vías respiratorias pequeñas; (43), (44) Esto podría indicar reacciones adaptativas o autoinmunes subyacentes a las respuestas inflamatorias crónicas de la bronquitis en la mucosa observadas años después de que los pacientes con EPOC hayan dejado de fumar. (34)

La alteración de la regulación inmune probablemente juega un papel importante en la EPOC, y en el enfisema en particular. El envejecimiento normal y el enfisema pulmonar comparten características fisiopatológicas, y el envejecimiento fisiológico del pulmón implica agrandamiento del espacio alveolar y pérdida del retroceso elástico. (45, 46) La senescencia celular generalmente conduce a una disminución de la proliferación con actividad metabólica preservada, lo que resulta en un aumento de la inflamación, reducción de la regeneración celular y carcinogénesis. (34) Este proceso se acelera aún más a través del tabaquismo y el estrés oxidativo. (47) El enfisema en la EPOC puede interpretarse como un envejecimiento acelerado del pulmón, ya que el proceso de la enfermedad muestra sorprendentes similitudes con las características asociadas con la edad, como la senescencia celular, la autofagia, la función mitocondrial defectuosa, el agotamiento de las células madre y la inmunosenescencia. (48).

5.1.3 COMORBILIDADES RELACIONADAS CON EPOC

Los pacientes con EPOC a menudo se ven afectados por otras enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, debilidad muscular, depresión y cáncer de pulmón. (49), (50), (51) Fumar es un factor de riesgo de comorbilidades; otros probablemente incluyen inactividad física y mecanismos inflamatorios aún por identificar. (49), (50), (52), (53) Varios mecanismos pulmonares de inflamación y estrés oxidativo que dañan el ADN y provocan un desequilibrio entre la reparación de tejidos y la proliferación celular parecen promover el vínculo entre la EPOC y el cáncer de pulmón. (54), (55), (56). La gravedad de la clasificación y la identificación de los fenotipos de EPOC también significan que los pacientes deben ser fenotipados de acuerdo con sus enfermedades concomitantes; La mayoría de los pacientes con EPOC, particularmente aquellos con enfermedad leve, mueren por otras causas. El cáncer de pulmón y las comorbilidades cardiovasculares dominan la mortalidad por EPOC hasta que las causas respiratorias contribuyen a la mortalidad general en las etapas avanzadas de la enfermedad. (16), (17), (50). La fenotipación del compartimento pulmonar también podría ser relevante para la enfermedad concomitante: los pacientes con EPOC que tienen enfisema predominante tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón que los pacientes con una enfermedad de tipo de vía aérea predominante. (57), (58), (59), (60), (61) Además, los pacientes con enfisema tienen un mayor riesgo de osteoporosis y pérdida de masa muscular que los pacientes con un tipo predominante de EPOC en las vías respiratorias. (51), (62) Los pacientes con EPOC y un síndrome metabólico concomitante tienen un perfil de riesgo más alto de enfermedad cardiovascular, (63) mientras que los pacientes con enfisema predominante también pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular porque tienen una mayor rigidez arterial. (51), (64) La reducción de la mortalidad por EPOC probablemente dependerá de si los pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares mayores y cáncer de pulmón pueden identificarse temprano mediante evaluaciones de diagnóstico simples y objetivas. El índice tobillo-brazo, utilizado para identificar pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática (un factor de riesgo para eventos cardiovasculares mayores) (65) o puntuación de calcio en la arteria coronaria en tomografías computarizadas (66) podría ayudar a identificar a esos pacientes en riesgo; sin embargo, debe validarse en estudios longitudinales prospectivos. Los resultados del cribado del cáncer de pulmón en pacientes con EPOC muestran una duplicación de la incidencia de cáncer de pulmón, ningún sobrediagnóstico aparente y un cambio de etapa más favorable en comparación con los fumadores que no tienen EPOC. (67) Sin embargo, la mortalidad en este grupo específico de pacientes no está clara.

5.1.4 ABORDAJE DIAGNOSTICO

Historia de exposición a factores de riesgo. La EPOC, como ocurre con la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles, resulta de la composición genética de un individuo que interactúa con su entorno. El sistema respiratorio está constantemente expuesto a su entorno a través del acto de respirar. Con su gran superficie de exposición y propiedades de absorción, es sorprendente que la proporción de individuos expuestos al humo de cigarrillo que desarrollan EPOC clínica no sea > 30–50% (68). Los factores de riesgo más importantes para la EPOC son la inhalación de partículas del humo del cigarrillo y la quema de biomasa para cocinar o calentar (69). Una combinación de ambos tipos de exposición aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EPOC (70). Otros factores de riesgo para el desarrollo de EPOC incluyen la exposición de segunda mano al humo del cigarrillo u otras partículas durante la infancia, desventaja socioeconómica, síntomas respiratorios infantiles y asma durante el período de crecimiento, como se discutió anteriormente (71). Estudios recientes han demostrado que la función pulmonar baja en la edad adulta temprana con posterior disminución de la función pulmonar normal es tan importante como la disminución rápida de la función pulmonar en los pulmones de tamaño normal en el desarrollo de EPOC (72), (73), (74). El papel de la microbiota, que difiere en fumadores y pacientes con EPOC del de la población general, está recibiendo una atención considerable, pero los resultados del estudio son actualmente insuficientes para conferir a la microbiota un papel patobiológico importante.

La presentación clínica. La mayoría de las personas con enfermedad leve tienen un examen físico normal, que incluye pulso, frecuencia respiratoria, expansión torácica y respiración y ruidos cardíacos. Sin embargo, el uso de una clasificación funcional estandarizada de disnea, el síntoma más importante de compromiso respiratorio, puede ayudar a aumentar el grado de sospecha, indicar al proveedor de atención médica que implemente una prueba de espirometría y ayudar a estadificar la gravedad de la enfermedad.

Una de esas escalas es la escala de disnea del Consejo de Investigación Médica Modificada, calificada de 0 a 4, con el grado más bajo que no implica disnea con ninguna actividad y el grado más alto que implica disnea con actividad mínima (75). En pacientes con enfermedad más avanzada, aumento de la frecuencia respiratoria con esfuerzos espiratorios forzados, disminución de los sonidos respiratorios en la auscultación torácica, la presencia de roncos, crepitaciones y sibilancias gruesas y, en los casos más avanzados, cianosis puede estar presente y debe considerarse una complicación importante que requiere terapia con oxígeno.

Actualmente, la facilidad de uso de la oximetría de pulso, que es un método no invasivo para medir la saturación de oxígeno, permite la determinación temprana de la hipoxemia, y se debe recetar oxígeno a pacientes con saturaciones por debajo del 88% mientras se respira el aire ambiente (76) La presencia de cor pulmonale (falla del lado derecho del corazón debido a hipoxemia y aumento de la resistencia vascular intrapulmonar) se caracteriza por disnea severa, capacidad de ejercicio deteriorada, edema de piernas y, en los casos más severos, edema generalizado.

Confirmación del diagnóstico. La documentación de la limitación del flujo de aire espiratorio confirma una diagnosis de EPOC durante una maniobra espiratoria forzada desde la capacidad pulmonar total hasta el volumen residual. Esta medición se logra fácilmente utilizando un espirómetro simple y registrando el FVC cronometrado siguiendo las recomendaciones estándar (77) . Como se mencionó anteriormente, > 70% de la capacidad vital se exhala en el primer segundo de la maniobra en la mayoría de las personas sanas. El FEV 1 es característicamente bajo en pacientes con EPOC, así como en pacientes con enfermedades pulmonares restrictivas. En consecuencia, el diagnóstico de EPOC requiere una disminución en la proporción de FEV 1 / FVC a un valor que generalmente es <0.7. La prueba de espirometría debe repetirse después de la administración de broncodilatadores inhalados para distinguir la presencia de limitación de flujo de aire de EPOC poco reversible de la gran reversibilidad que caracteriza la obstrucción del flujo de aire en pacientes con asma. La definición real de lo que confirma un diagnóstico absoluto de EPOC sigue siendo controvertida porque las personas mayores, por lo demás sanas, podrían tener valores de FEV 1 / FVC de <0.7. Para abordar este problema, el uso del límite inferior normal de la relación FEV 1 / FVC en lugar de la relación fija reduce el sobrediagnóstico de la obstrucción de las vías respiratorias en los ancianos (78). Por lo tanto, no solo debe haber una disminución del FEV 1 / FVC sino también un FEV 1 bajo. En comparación con los valores de referencia obtenidos de estudios de población. (79)

5.2 ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)

Se realiza una descripción del estado del arte de un estudio asiático identificado con especial énfasis en las características de diseño del estudio, dado el vacío de conocimiento que se tiene con respecto a este tema de comparación de clasificación de severidad del EPOC basado en guías GOLD vs ATS. Un estudio prospectivo realizado en Taiwán con 300 pacientes realizó un análisis comparativo a 3 años mediante análisis de varianza y prueba de chi 2 de todas

comorbilidades, mortalidad de aquellos pacientes diagnosticados de EPOC y sus severidades de acuerdo a espirometria pre broncodilatadora (ATS) vs pacientes con espirometria con vef_1 post broncodilatador como lo dictamina las guias GOLD, (9).

5.3 HIPÓTESIS

La clasificación espirometrica del EPOC basado guias GOLD podría subestimar a los pacientes con mayor índice de severidad de la enfermedad.

5.4 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)

Para la formulación y ejecución de este estudio, se tuvieron en cuenta las normas éticas que tienen su principio en la última versión oficial de la declaración de Helsinki; basándose en los principios de autonomía, beneficencia y justicia para el paciente de acuerdo con el Informe Belmont. Se realizó en cumplimiento a la resolución 008430/1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, teniendo el debido respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio.

Según la resolución N.º 008430 de 1993 artículo 11 en la cual se clasifica los estudios de investigación en sujetos humanos esta investigación se clasificaría como una investigación sin riesgo de acuerdo al párrafo No 11 en el cual se hace referencia a los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio; entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos de su conducta. Este estudio al no contar con intervención no se considera que requiere uso de consentimiento informado.

De igual manera este proyecto fue evaluado por las directivas del Instituto Neumológico de Córdoba, con la consecuente aprobación para su realización.

6. METODOLOGÍA

6. 1. TIPO DE DISEÑO

Estudio observacional, descriptivo y transversal donde se evaluaron las espirometrias y su severidad de acuerdo a clasificación de las guías GOLD vs ATS de EPOC en la población que consulta al Instituto Neumológico de Córdoba, Montería, Colombia en los años 2018-2019.

6. 2. POBLACIÓN

6. 2. 1. Población Marco o referencia

Paciente con diagnóstico de EPOC de la ciudad de Montería.

6. 2. 2. Población de estudio

Pacientes con diagnósticos de EPOC atendidos en el Instituto Neumológico de Córdoba de la ciudad de Montería.

6. 2. 3. Población sujeto de estudio

Pacientes con diagnóstico de EPOC atendidos en la consulta externa de neumología del Instituto Neumológico de Córdoba en la ciudad de Montería en el periodo comprendido entre enero y diciembre de los años 2018-2019 y que cumplan los siguientes criterios de selección

Inclusión

Edad mayor de 18 años

Diagnóstico clínico con confirmación espirometrica

Historia clínica en plataforma electrónica

Exclusión

Pacientes con otras patologías pulmonares como EPID, tuberculosis, sarcoidosis y cáncer

Estado de embarazo

6. 3. MUESTRA Y MUESTREO

6. 3. 1. Cálculo de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en pacientes con diagnóstico de EPOC que consultaron al Instituto Neumológico de Córdoba en el periodo de tiempo establecido.

6. 3. 2. Técnica de muestreo

Se utilizó un muestreo consecutivo incluyendo todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

6. 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables de importancia en el estudio fueron definidas, categorizadas y codificadas para su análisis estadístico. De esta manera se diligenció la base de datos, determinar la distribución de estas y elegir las mediciones acordes a su naturaleza.

A continuación, se definen las variables de interés:

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	NA
Talla	Estatura en centímetros	Cuantitativa continua	No aplica	
Peso - Kg	Peso corporal total en kilogramos	Cuantitativa continua	No aplica	
IMC	Índice de masa corporal calculado según la fórmula de	Cuantitativa continua	No aplica	

Procedencia	Ciudad de procedencia en el cual vive el paciente	Cualitativa nominal categórica	Depende de los hallazgos en la encuesta	NA
DM2	diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
HTA	diagnóstico de hipertensión arterial	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Asma	diagnóstico de asma	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Ocupacion	Tipo de labor desempañada por el paciente	Cuantitativa a continua	No aplica	
Tabaquismo	Consumo de cigarrillo	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Exposicion a biomasas	Exposion a humo de leña, SMOKE, polvo	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Clasificacion de severidad leve por GOLD	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >80%	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: NO	NA
Clasificacion de severidad moderada por GOLD	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >50 a <80%	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Clasificacion de severidad severa por GOLD	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >30 a <50%	Cualitativa nominal categórica	1: Si, 2: No	NA
Clasificacion de severidad muy severa por GOLD	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador <30%	Cualitativa nominal categórica	1: Si 2: No	NA
Clasificacion de severidad leve por ATS	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >70%	Cualitativa nominal categórica	1: Si 2: No	NA
Clasificacion de severidad moderada por ATS	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >50 A <70%	Cualitativa nominal categórica	1: Si 2: No	NA

Clasificación de severidad severa por ATS	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador >35% a <50%	Cualitativa nominal categórica	1: Si 2: No	NA
Clasificación de severidad muy severa por ATS	Pacientes con VEF ₁ post broncodilatador <35%	Cualitativa nominal categórica	1: Si 2: No	NA

6. 5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6. 5. 1. Fuentes

Se realizó una revisión de fuentes secundarias al realizar una revisión de los registros electrónicos de las historias clínicas del Instituto Neumológico de Córdoba.

6. 5. 2. Fases

- Se identificaron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron en el período del estudio con diagnóstico de EPOC
- Se revisaron las historias clínicas utilizando el número de documento de identidad registrado los estudios mencionados en el inciso anterior.
- Se tomaron los datos guardados en la historia clínica digital del sistema electrónico, correspondientes a las variables a estudiar en estos pacientes.
- Se construyó la base de datos que contiene las variables a analizar, una vez verificados criterios de inclusión y exclusión, se eliminaran datos duplicados.

6. 6. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Posterior a la recolección de los datos se revisó la información registrada para evitar posibles inconsistencias o duplicados, se verificó que los datos registrados correspondan con el tipo de variable, su unidad correspondiente, la definición conceptual, el indicador propio y la codificación en caso de aplicarse.

1. Inicialmente se realizó un análisis exploratorio con el fin de identificar valores extremos e inconsistencias de los datos.

2. En segundo lugar, se realizó un análisis descriptivo determinando las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas, para las variables nominales y ordinales se determinaron las frecuencias, por medio de la realización de pruebas de normalidad para determinar el comportamiento de las variables.
3. Se establecieron las frecuencias y proporciones de cada uno de las espirometrias con patrón obstructivo de los pacientes con EPOC.
4. Se realizó un análisis bivariado de acuerdo con las características, se plantea un análisis bivariado por medio del cálculo de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y en caso variables cuantitativas de no paramétricas con un análisis con la prueba de Wilcoxon.

7. PRESUPUESTO

Debe presentarse en forma global en la descripción del proyecto y desglosarse en los anexos en las tablas que siguen a continuación

PRESUPUESTO GLOBAL (en pesos \$ colombianos)

RUBROS	FUENTES				Total
	Universidad del Sinú		Contrapartida		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
PERSONAL	0	0	3.000.000	0	3.000.000
EQUIPOS	0	2.500.000	0	0	2.500.000
SOFTWARE	0	1.000.000	0	0	1.000.000
MATERIALES Y SUMINISTROS	0	0	550.000	0	550.000
SALIDAS DE CAMPO	0	0	0	0	0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0	0	200.000	0	200.000
PUBLICACIONES Y REGISTROS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL	0	0	0	0	0
SERVICIOS TÉCNICOS	0	0	500.000	0	500.000
VIAJES	0	0	0	0	0
MANTENIMIENTO	0	0	0	0	0
TOTAL	0	0	0	0	7.750.000

VALOR EN EFECTIVO SOLICITADO A LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES: \$

TABLAS DE ANEXO AL PRESUPUESTO

Tabla 8.1. Descripción de los gastos de personal

Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar	Formación Académica	Función dentro en el proyecto	Institución de afiliación	Tipo de vinculación	DEDICACIÓN Horas/semana	FUENTES				Total
						Universidad del Sinú		Otras instituciones		
						Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Investigador 1	Residente	Recolección de información	Universidad de Sinú	Estudiante	4				1.500.000	1.500.000
Tutor	Especialista en neumología	Asesoría temática	Instituto Neumológico de Córdoba	Profesor	3		1.500.000			1.500.000
Totales										3.000.000

Tabla 8.2. Descripción de equipos a adquirir y del uso de equipos*

Equipos	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Computador portátil	Equipo para recolección de datos		2.500.000			2.500.000
Totales						2.500.000

*Valorar el uso de equipos hasta por el 10% del valor comercial del equipo

Tabla 8.3. Descripción de software a adquirir

Software	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Excel	Creación de base de datos		250.000			250.000
SPSS	Análisis estadístico		750.000			750.000
Totales						1.000.000

Tabla 8.4. Descripción y justificación de viajes

Lugar /No. de viajes	Justificación	Pasajes (\$)	Estadía (\$)	Total días	FUENTES				Total
					Universidad del Sinú		Otras instituciones		
					Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales									

Tabla 8.5. Descripción y justificación de salidas de campo

Descripción y cantidad de la salida de campo	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales						

Tabla 8.6. Descripción de materiales y suministros

Descripción de materiales y suministros	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales						

Tabla 8.7. Descripción de servicios técnicos

Descripción y cantidad de servicios técnicos	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	

Soporte técnico informática	Soporte tecnico		200.000			200.000
Totales						200.000

Tabla 8.8. Descripción de mantenimientos necesarios

Descripción mantenimientos	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales						

Tabla 8.9. Descripción de bibliografía a adquirir

Descripción del material bibliográfico	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales						

Tabla 8.10. Descripción de publicaciones y registros de propiedad industrial o intelectual

Descripción publicación	Justificación	FUENTES				Total
		Universidad del Sinú		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Totales						

REFERENCIAS

- 1.- RABE K, HURD S, ANZUETO A, BARNES P, BUIST S, 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
2. Tashkin DP, Wang HJ, Halpin D, et al. Comparison of the variability of the annual rates of change in FEV1 determined from serial measurements of the pre- versus post-bronchodilator FEV1 over 5 years in mild to moderate COPD: Results of the Lung Health Study. *Respiratory Research*. 2012; 13:70.
3. Kronborg, T., Hangaard, S., Cichosz, S. L., & Hejlesen, O. (2019). Increased Accuracy After Adjustment of Spirometry Threshold for Diagnosing COPD Based on Pre-Bronchodilator FEV1/FVC. *Respiratory care*, 64(1), 85-90.
4. The GOLD classification has advanced understanding of COPD. Calverley PM *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 1; 170(3):211-2; discussion 214.

5. Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Nov 23; 61(46):938-43.
6. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). Chest. 2008;133(2):343-9
7. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax. 2008;63(12):1046-51.
8. Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, et al. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. Ann Intern Med 1975; 82:739-745.
9. Chen, C. Z., Ou, C. Y., Wang, W. L., Lee, C. H., Lin, C. C., Chang, H. Y., & Hsiue, T. R. (2012). Using post-bronchodilator FEV1 is better than pre-bronchodilator FEV1 in evaluation of COPD severity. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9(3), 276-280.

10. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: pp. 1545-1602
11. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al: Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: pp. 020415
12. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al: Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148: pp. 971-985.
13. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>.
14. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: pp. 1459-1544.
15. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, and Connett JE:
The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: pp. 233-239.
16. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: pp. 775-789.
17. Franssen FM, Soriano JB, Roche N, et al: Lung function abnormalities in

smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: pp. 568-576.

18. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, and Naghavi M: Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur Respir J* 2015; 45: pp. 1239-1247.

19. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: pp. 1545-160.

20. Mannino DM, and Buist AS: Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: pp. 765-773.

21. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015:

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: pp. 1659-1724.

22. Global Health Observatory data. Prevalence of tobacco smoking.

<http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.

23. World Health statistics 2016 data visualizations dashboard. Tobacco control.

Region data. <http://apps.who.int/gho/data/view.sdg.3-a-data-reg?lang=en>

24. Salvi SS, and Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: pp. 733-743.

25. Menezes AMB, Perez–Padilla R, Jardim JRB, Muiño 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.

26. Caballero A, Torres–Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
27. O'Donnell DE: Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: pp. 180-184.
28. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al: Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: pp. 1539-1549.
29. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al: Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: pp. 1811-1821.
30. Obeidat M, Hao K, Bosse Y, et al: Molecular mechanisms underlying variations in lung function: a systems genetics analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: pp. 782-795.
31. Wain LV, Shrine N, Miller S, et al: Novel insights into the genetics of smoking behaviour, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease (UK BiLEVE): a genetic association study in UK Biobank. *Lancet Respir Med* 2015; 3: pp. 769-781.
32. Brusselle GG, Bracke KR: dilucidando la patogénesis de la EPOC mediante análisis genéticos a gran escala. *Lancet Respir Med* 2015; 3: págs. 737-739.
33. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF: Physiological impairment in mild COPD. *Respirology* 2016; 21: pp. 211-223.
34. Decramer M, Janssens W, and Miravittles M: Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379: pp. 1341-1351.

35. Hurst JR, Elborn JS, and De Soyza A: COPD-bronchiectasis overlap syndrome.

Eur Respir J 2015; 45: pp. 310-313.

36. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2011; 365: pp.

1567-1575.

37. Lange P, Celli B, Agusti A, et al: Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015; 373: pp. 111-122.

38. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, and von Mutius E: Asthma transition from childhood into adulthood. Lancet Respir Med 2016; undefined.

39. Postma DS, and Rabe KF: The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med

2015; 373: pp. 1241-1249.

40. Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G, et al: Accumulation of dendritic cells

and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: pp. 998-1005.

41. Barnes PJ, Shapiro SD, and Pauwels RA: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: pp. 672-688.

42. Brusselle GG, Joos GF, and Bracke KR: New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2011; 378: pp. 1015-1026.

43. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, et al: Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: pp. 590-

596.

44. van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, et al: Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: pp. 751-758.

45. MacNee W, and Tuder RM: New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: pp. 527-531.

46. Tsuji T, Aoshiba K, and Nagai A: Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: pp. 886-893.

47. Tsuji T, Aoshiba K, and Nagai A: Cigarette smoke induces senescence in alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: pp. 643-649.

48. Mercado N, Ito K, and Barnes PJ: Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70: pp. 482-489.

49. Nussbaumer-Ochsner Y, and Rabe KF: Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139: pp. 165-173.

50. Decramer M, and Janssens W: Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med* 2013; 1: pp. 73-83.

51. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, and Franssen FM: Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016; 4: pp. 911-924.

52. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, and FitzGerald JM: Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: pp. 631-639.

53. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, and Agusti A: Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: pp. 1319-1336.
54. Houghton AM, Mouded M, and Shapiro SD: Common origins of lung cancer and COPD. *Nat Med* 2008; 14: pp. 1023-1024.
55. Houghton AM: Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: pp. 233-245.
56. Durham AL, and Adcock IM: The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 90: pp. 121-127.
57. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al: Identification of COPD patients at high risk for lung cancer mortality using the COPD-LUCSS-DLCO. *Chest* 2016; 149: pp. 936-942.
58. de Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al: Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: pp. 285-291.
59. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C, et al: Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease—incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: pp. 913-919.
60. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al: Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest.

Chest 2007; 132: pp. 1932-1938.

61. Sanchez-Salcedo P, Wilson DO, de Torres JP, et al: Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: pp. 924-931.

62. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al: Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: pp. 728-735.

63. Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al: The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. Chest 2009; 136: pp. 1039-1046.

64. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al: Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: pp. 1208-1214.

65. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al: Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: pp. 189-197.

66. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al: Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and

mortality. *Thorax* 2014; 69: pp. 718-723.

67. Young RP, Duan F, Chiles C, et al: Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN Cohort Substudy. *Am J Respir Crit*

Care Med 2015; 192: pp. 1060-1067.

68. Lundback, B. y col. ¿No 15 sino el 50% de los fumadores desarrollan EPOC? – Informe de los estudios sobre la enfermedad pulmonar obstructiva en el norte de Suecia. *Respir Medicina*. 97, 115-122 (2003).

69. Salvi, S. y Barnes, P. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en no fumadores. *Lancet* 374, 733–743 (2009).

70. Sood, A. et al. Wood smoke exposure and gene promoter methylation are associated with increased risk for COPD in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.

182, 1098–1104 (2010).

71. Celli, B. R., Halbert, R. J., Nordyke, R. J. & Schau, B. Airway obstruction in never

smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Am. J. Med. 118, 1364–1372 (2005).

72. Lange, P. et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 373, 111–122 (2015).

73. Stern, D. A., Morgan, W. J., Wright, A. L., Guerra, S. & Martinez, F. D. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 370, 758–764 (2007).

74. Sanchez-Salcedo, P. et al. Disease progression in young patients with COPD:

rethinking the Fletcher and Peto model. *Eur. Respir. J.* 44, 324–331 (2014).

75. Celli, B. R. & MacNee, W. Standards for the diagnosis and treatment of patients

with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 23, 932–946

(2004).

76. Vestbo, J. et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, 347–365 (2013).

77. Miller, M. R. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26, 319–338

(2005).

78. Swanney, M. P. et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 63, 1046–1051 (2008).

79. Hankinson, J. L., Odencrantz, J. R. & Fedan, K. B. Spirometric reference values

from a sample of the general U. S. population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 179–187 (1999).