



## Editorial

### ANTES: Un año después en la EPOC

#### ANTES Program: One Year on



Investigaciones recientes han demostrado que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede tener orígenes tempranos en la vida<sup>1–3</sup> y que existen numerosos factores relacionados con una función pulmonar subóptima que interactúan y se acumulan con el paso del tiempo<sup>4</sup> (fig. 1). Estas observaciones abren nuevas ventanas de oportunidad para el diagnóstico e intervención terapéutica temprana en la EPOC<sup>5</sup>. Hace aproximadamente un año se inició el programa ANTES (Anticipando el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC en el Siglo XXI), financiado por GlaxoSmithKline (GSK) y dirigido por un comité científico de expertos independientes<sup>5</sup>, con los siguientes objetivos: (1) reducir el infradiagnóstico de la EPOC, (2) actuar precozmente en su historia natural, (3) optimizar la intervención terapéutica desde el inicio del tratamiento, (4) evitar las agudizaciones de la enfermedad y (5) mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>5</sup>. A continuación, se resumen los proyectos de investigación que ya se han puesto en marcha desde entonces.

#### Abordando el infradiagnóstico de la EPOC mediante el teléfono móvil

Este proyecto pretende desarrollar y validar una aplicación móvil que, utilizando el micrófono de los *smartphones*, pueda estimar el nivel de nuestra salud respiratoria. Hasta la fecha se ha realizado una campaña en la que se pedía a personas a través de redes sociales que probaran la aplicación (RespirActúa) y consiguieran puntos por realizar maniobras similares a las de la espirometría forzada. Mediante estas pruebas se han obtenido datos de más de 3.000 maniobras, en los que se ha podido comprobar que la aplicación es capaz de captar la señal biológica y diferenciar aquellas maniobras válidas de aquellas realizadas incorrectamente. En los próximos meses se validará esta tecnología frente a la espirometría realizada en un laboratorio de función pulmonar. Es importante señalar que el objetivo fundamental de este dispositivo no es sustituir a la espirometría forzada tradicional, sino proporcionar un indicador de salud pulmonar al alcance de todos que, en caso de ser anómalo, recomiende que el sujeto contacte con el sistema sanitario para una evaluación funcional más precisa.

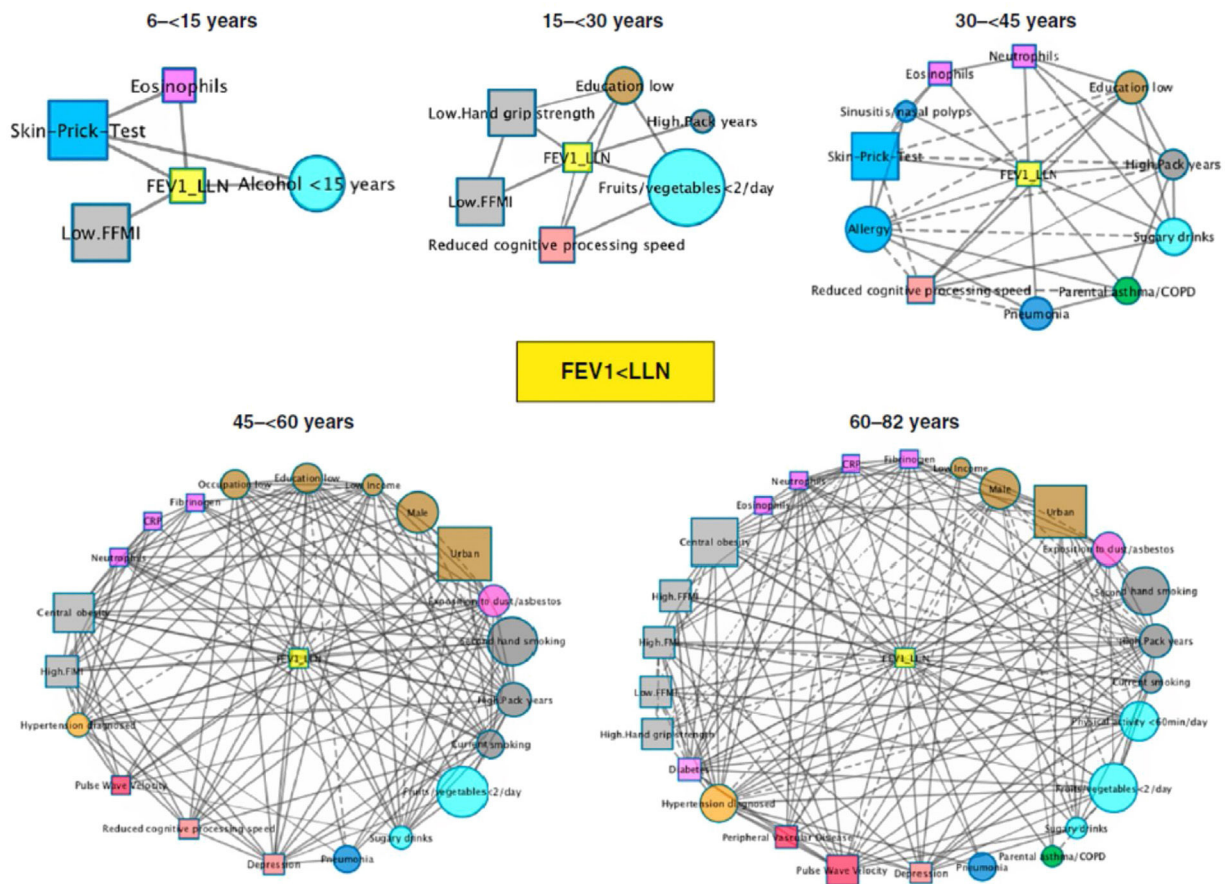
#### Explorando los orígenes: estudio MaterANTES

En el individuo sano, los pulmones se desarrollan y maduran desde el nacimiento, durante la infancia y adolescencia, y alcanzan un pico máximo de función pulmonar sobre los 20–25 años, un poco antes en las mujeres<sup>6</sup>. Debido a diversos factores gené-

uticos y ambientales (fig. 1), este proceso de desarrollo pulmonar no es óptimo en el 4–12% de la población general que nunca llega a alcanzar un pico de función pulmonar normal<sup>1,2,7,8</sup>. Evidencias recientes demuestran cómo los adultos jóvenes con baja función pulmonar desarrollan mayor número de morbilidades<sup>6</sup> y mueren precozmente<sup>9</sup>. El nacimiento prematuro compromete el desarrollo de las vías aéreas y el parénquima pulmonar, contribuyendo a una mayor incidencia de comorbilidades respiratorias en la edad adulta<sup>9</sup>. Estos mismos niños, ya en edad preescolar, padecen más sibilancias, hospitalizaciones y muestran un déficit funcional con un menor FEV1 y menor FVC<sup>10</sup>. Este deterioro funcional parece persistir en la etapa final del crecimiento y también se asocia con mayor prevalencia de sintomatología pulmonar y necesidad de tratamientos<sup>11</sup>. Las mismas consecuencias parecen afectar a niños recién nacidos a término, pero con muy bajo peso al nacer<sup>12</sup>. Diagnosticar y tratar precozmente a este subgrupo de adultos que nacieron prematuros o con bajo peso es por tanto de potencial relevancia clínica<sup>5</sup>. Sin embargo, ningún estudio previo ha investigado los efectos de la terapia actualmente existente en estos individuos. Por ello, sería de gran interés construir una cohorte de sujetos jóvenes con baja función pulmonar debido a factores prenatales y perinatales en la que, en el futuro, explorar los posibles efectos derivados de una posible intervención terapéutica. Las condiciones del sistema sanitario público español, con registros adecuados en las principales maternidades del país desde principios de los años 80, pueden facilitar la creación de este tipo de cohorte. El proyecto MaterANTES es un estudio piloto que explora la viabilidad de crear una cohorte de individuos con edad comprendida entre los 20 y los 50 años, con baja función pulmonar (FEV1 < 80% del valor predicho) asociados a factores perinatales (prematuridad, bajo peso) que permita evaluar y eventualmente tratar sus efectos sobre la función pulmonar en adultos jóvenes.

#### Investigando la población de EPOC joven en EPISCAN II

El estudio EPISCAN II, publicado recientemente en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA<sup>13</sup> ha evaluado la espirometría de 9.092 voluntarios (población general) de más de 40 años de edad en las 17 comunidades autónomas españolas<sup>10</sup>. La edad media fue de 60 ± 11 años y el 52,6% eran mujeres<sup>10</sup>. Entre ellos, había 1.900 sujetos con edad comprendida entre los 40 y los 50 años, un 4,1% de los cuales cumplen criterios espirométricos de EPOC, aunque únicamente un 9% había sido diagnosticado previamente. Por tanto, el infradiagnóstico de EPOC, que en la población mayor de 50 años es de un 74,7%, es aún más marcado en la población menor de 50 años. El



**Figura 1.** Redes de correlación entre diversos factores (FEV1 inferior al límite inferior de la normalidad (LLN) – cuadrado amarillo en el centro de la red) en diferentes franjas etarias en la cohorte LEAD (Austria). El tamaño de cada nodo es proporcional a su prevalencia en LEAD en esa franja de edad determinada. El color del nodo indica el tipo de variable. Las conexiones entre nodos indican la existencia de correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ) entre ellos y el tipo de línea indica si el OR es superior (continua) o inferior a 1 (discontinua). Figura reproducida de Breyer Kohansal, et al.<sup>4</sup>, con permiso de Am J Respir Crit Care Med.

28,2% de estos pacientes jóvenes tenían un diagnóstico previo de asma. Es de reseñar que los sujetos jóvenes con EPOC tienen una carga sintomática mayor, peor estado de salud medido por el CAT y una mayor frecuencia de exacerbaciones<sup>10</sup>. Por otro lado, se están analizando los sujetos que entrarían dentro de la categoría propuesta como pre-EPOC, correspondiente a personas con síntomas respiratorios o enfisema pulmonar en la tomografía computarizada o una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 80% del teórico y espirometría no obstructiva<sup>11</sup>.

**GOLD 0, DLCO 1: Una mirada más allá de la obstrucción**

Este proyecto ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT04409275) plantea la hipótesis de que la dependencia exclusiva de la espirometría en el diagnóstico de EPOC puede subestimar el deterioro fisiológico existente y puede ser potencialmente relevante clínicamente. Se plantea que la medida de la DLCO puede aportar información relevante en individuos fumadores con espirometría normal. Para ello se plantea un estudio prospectivo observacional multicéntrico en 20 hospitales españoles que incluirá a sujetos fumadores o exfumadores con una exposición acumulada  $\geq 10$  paquetes-año con síntomas respiratorios que presenten una espirometría normal con DLCO normal o patológica (< 80% del teórico). Ambos grupos serán seguidos prospectivamente durante 5 años para evaluar el efecto de estas alteraciones fisiológicas sobre desenlaces de relevancia clí-

nica. Se incluirá asimismo el análisis de marcadores sanguíneos de estrés oxidativo y de inflamación-reparación y de imagen de tomografía computarizada de alta resolución. Se espera que este proyecto proporcione información relevante sobre la historia natural de esta enfermedad en pacientes sin obstrucción al flujo aéreo<sup>14</sup>, hoy englobados en el concepto pre-EPOC<sup>11</sup>.

**Nueva definición de la agudización de la EPOC**

Los episodios de agudización de la EPOC constituyen un elemento fundamental en la historia natural de estos pacientes porque impactan significativamente sobre su estado de salud y pronóstico futuro<sup>15</sup>. Sin embargo, la definición actual de agudización de la EPOC se basa tan solo en el aumento de los síntomas del paciente, siendo por tanto inespecífica<sup>15</sup>. Recientemente se han propuesto algunas alternativas basadas en la medición de diversos biomarcadores<sup>16</sup> y, muy recientemente, se ha formulado una nueva definición centrada en la enfermedad (la definición de Roma)<sup>17</sup>, aunque la guía española de la EPOC (GesEPOC) apuesta por una nueva definición de perfil sindrómico, más centrada en el «paciente» que se agudiza que en el «evento» agudización<sup>18</sup>. En el programa ANTES se está explorando la posibilidad de realizar un estudio prospectivo, nacional, multicéntrico y multinivel (atención primaria y especializada) para explorar estas alternativas.

## Conclusiones

Un año después de su presentación en sociedad<sup>5</sup>, el programa ANTES está en pleno desarrollo. En línea con sus objetivos iniciales, muy recientemente se ha publicado un artículo especial enfatizando la importancia de realizar ensayos clínicos de intervención en pacientes jóvenes con EPOC o pre-EPOC<sup>19</sup>. En cualquier caso, es importante destacar que la EPOC sigue siendo una gran desconocida en nuestra sociedad y que la pandemia COVID-19 ha puesto de manifiesto de forma dramática la importancia de la salud pulmonar<sup>20</sup>. El programa ANTES no solo pretende mejorar el diagnóstico y tratamiento de la EPOC a través de una intervención diagnóstica y terapéutica más temprana, sino también difundir la importancia de preservar la salud respiratoria para favorecer un envejecimiento saludable<sup>5</sup>.

## Financiación

El programa ANTES está financiado por GSK.

## Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, AstraZeneca, Menarini, Rovi, Bial, Sandoz, Zambon, CSL Behring, Grifols y Novartis; honorarios de consultoría de AstraZeneca, Atriva Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, Spin Therapeutics, ONO Pharma, pH Pharma, Palobioframa SL, Novartis, Sanofi y Grifols; y ayudas para la investigación de Grifols. José María Marín ha recibido honorarios como ponente o consultor en los últimos dos años de Chiesi, Menarini y GlaxoSmithKline y ayudas para la investigación de GlaxoSmithKline, Menarini y AstraZeneca. José Luis López-Campos ha recibido honorarios en los últimos 3 años por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Megalabs, Novartis y Rovi.

## Agradecimientos

El comité científico del programa ANTES agradece a GSK su apoyo logístico y económico para el desarrollo de los proyectos aquí presentados.

## Bibliografía

- Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Resp Med.* 2019;4:358–64.
- Agusti A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1248–56.
- Lange P, Celli B, Agusti A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015;373:111–22.
- Breyer-Kohansal R, Faner R, Breyer M-K, Ofenheimer A, Schrott A, Studnicka M, et al. Factors associated with low lung function in different age bins in the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:292–6.
- Agusti A, Alcazar B, Cosio B, Echave J, Faner R, Izquierdo J, et al. Time for a change: Anticipating the diagnosis treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2020;56:2002104.
- Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:3–10.
- Bui DS, Lodge CJ, Perret JL, Lowe A, Hamilton GS, Thompson B, et al. Trajectories of asthma and allergies from 7 years to 53 years and associations with lung function and extrapulmonary comorbidity profiles: A prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:387–96.

- Belgrave DCM, Granel R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le 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;6:526–34.
- Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: A transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5:935–45.
- Cosio B, Casanova C, Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, et al. The burden of COPD in young individuals: Results from a population-based study in Spain. *ERS Annual Meeting*, 2021.
- 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;203:414–23.
- Celli BR, Agusti A. COPD: Time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res.* 2018;4:00132–2017.
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluna JJ, Garcia-Rio F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:61–9.
- De-Torres JP, O'Donnell DE, Marin JM, Cabrera C, Casanova C, Marin M, et al. Clinical and prognostic impact of low diffusing capacity for carbon monoxide values in patients with Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest.* 2021;160:872–8.
- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). 2021.
- Agusti A, Faner R, Celli B, Rodriguez-Roisin R. Precision medicine in COPD exacerbations. *Lancet Respir Med.* 2018;6:657–9.
- Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of COPD exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 (on line).
- Soler-Cataluna JJ, Pinera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosio BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Update diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.011>. S0300-2896(21)00166-6, Online ahead of print.
- Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with COPD and Pre-COPD Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205:275–87.
- Crispi F, Croveto F, Larroya M, Camacho M, Tortajada M, Sibila O, et al. Low birth weight as a potential risk factor for severe COVID-19 in adults. *Sci Reports.* 2021;11:2909.

Alvar Agustí<sup>a,\*</sup>, Bernardino Alcázar<sup>b</sup>, Julio Ancochea<sup>c</sup>,  
Ciro Casanova<sup>d</sup>, Bartolome Celli<sup>e</sup>, Borja Cosio<sup>f</sup>,  
José María Echave-Sustaeta<sup>g</sup>, Alberto Fernandez Villar<sup>h</sup>,  
Juan Luis Garcia Rivero<sup>i</sup>, Cruz González<sup>j</sup>, José Luis Izquierdo<sup>k</sup>,  
José Luis Lopez-Campos<sup>l</sup>, José María Marín Trigo<sup>m</sup>,  
Javier Martín Sánchez<sup>n</sup>, Marc Miravittles<sup>o</sup>, Jesús Molina<sup>p</sup>,  
Germán Peces-Barba<sup>q</sup>, Miguel Roman<sup>r</sup>,  
Juan José Soler Cataluña<sup>s</sup> y Felipe Villar-Alvarez<sup>q</sup>

<sup>a</sup> Institut Respiratori, Hospital Clinic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>e</sup> Brigham and Women's Hospital, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

<sup>f</sup> Servei de Pneumologia, Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Clínico de Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, España

<sup>l</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, España

<sup>m</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>n</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

<sup>o</sup> Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>p</sup> Centro de Salud Francia, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>q</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>r</sup> Centro de Salud Son Pisa, Palma de Mallorca, España

<sup>s</sup> Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

<sup>†</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aagusti@clinic.cat](mailto:aagusti@clinic.cat) (A. Agustí).

<sup>1</sup> A. Agustí es el coordinador del programa ANTES; el resto de los autores son miembros de dicho programa.