

## Ingrés d'Acadèmics corresponents

**MALALTIA PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÒNICA.  
CANVI DE PARADIGMA**

Àlvar AGUSTÍ

*Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.  
Acadèmic Corresponent RAMC*

La Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) es un problema sanitari de primera magnitud ja que afecta al 10% aproximadament de la població adulta de més de 40 anys, té una incidència creixent degut al envelliment poblacional i associa uns costos personals, familiars, socials i econòmics molt significatius (1).

Tradicionalment, la MPOC s'ha considerat una malaltia de homes vells auto-infringida pel fum del tabac (2). D'acord amb aquest paradigma, en algunes persones "susceptibles", el fum del tabac induïx una resposta inflammatòria anòmala que lesiona les vies aèries (bronquitis) i el parènquima pulmonar (emfisema), i produeix una pèrdua progressiva i accelerada de funció pulmonar amb la edat que acaba produint símptomes respiratoris crònics (dispnea, tos i expectoració) i, en ocasions, episodis d'aguditzacions de la malaltia (exacerbacions) (3).

Aquest paradigma tradicional, però, està canviat perquè hi ha una sèrie d'observacions epidemiològiques, clíniques i moleculars que no s'ajusten al mateix (3). En primer lloc, el 30% de tots els malalts amb MPOC al món no han estat fumadors mai, encara que molts sí han estat exposats a altres contaminants ambientals com fums de biomassa (4). Per altre banda, no tots els malalts amb MPOC presenten una pèrdua de funció pulmonar accelerada amb el temps (5). De fet, estudis recents han mostrat que la meitat de malalts diagnosticats de MPOC als 65-70 anys, ja no tenien una funció pulmonar normal als 25-30 anys de edat (6). Això indica que alteracions en el desenvolupament pulmonar per motius genètics i/o ambientals, poden tindre conseqüències importants al llarg de la vida.

De fet, estudis encara més recents han mostrat que el individu amb baixa funció pulmonar als 25-30 anys, tenen una prevalença significativament superior i una incidència de malalties cardiovascular i metabòliques que s'avança una dècada respecte als individus control, així com major mortalitat (7). Finalment, la susceptibilitat individual al tabac, base del paradigma clàssic (2), se suposa deguda a la constitució genètica de cada individu (8). Actualment, s'han identificat més de 20 polimorfismes genètics associats a MPOC (9, 10), però el seu efecte combinat és petit, el que fa pensar que han d'existir altres elements patogènics encara no coneguts (3).

Per tot això, el paradigma de la MPOC està canviant. Avui es considera que la MPOC no és una malaltia única sinó una **síndrome clínica** deguda a la interacció acumulada al llarg de la vida d'una sèrie de factors ambientals (el tabac entre ells) i genètics o epigenètics que modulen dos fenòmens biològics fonamentals: els desenvolupament orgànic i el manteniment/envelliment tissular (11) (Figura 1). El balanç entre aquests dos fenòmens determina la trajectòria de funció pulmonar que un individu determinat segueix al llarg de la vida (Figura 2) així com la seva qualitat de vida i pronòstic (12).

Aquest canvi de paradigma té importants implicacions de salut pública i pel diagnòstic i tractament de la MPOC. En primer lloc, sense obviar per res la importància patogènica del tabaquisme (que s'ha d'evitar o abandonar quant abans millor (13)), permet identificar altres factors de risc ambientals a evitar, com l'exposició a altres contaminants atmosfèrics (inclosa la pol·lució atmosfèrica), infeccions de repetició, dèficits nutricionals, alteracions

durant l'embaràs i la prematuritat, entre d'altres (12). En segon lloc, obre finestres d'oportunitat per un diagnòstic precoç, a les escoles o al final de la adolescència (per exemple, al treure el carnet de conduir) (12). També, és molt interessant observar que una proporció important de nens amb baixa funció pulmonar són capaços de recuperar una trajectòria normal a l'adolescència. Els mecanismes biològics d'aquest fenomen, denominat de "catch-up", són bàsicament desconeguts però la seva investigació i coneixement pot ser molt important, no sols per afavorir el desenvolupament pulmonar en els nens que no els presenten espontàniament sinó, també, per potencialment ajudar a tractar els adults amb lesió pulmonar (12). Finalment, cal destacar que degut al avenços en el tractament mèdic haguts en els darrers 30 anys, la supervivència dels nadons prematurs ha augmentat extraordinàriament. Aquesta magnífica notícia, però, pot tindre conseqüències encara no previstes dintre de pocs anys, quant aquests supervivents arribin a la edat adulta. Ja hem començat a veure algunes d'aquestes persones i molts d'ells (els que no han fet un bon catch-up) presents alteracions pulmonars significatives sent encara molt joves i no havent estat exposats al tabac. Això, sense dubte, canviarà la practica de la pneumologia adulta en el futur immediat.

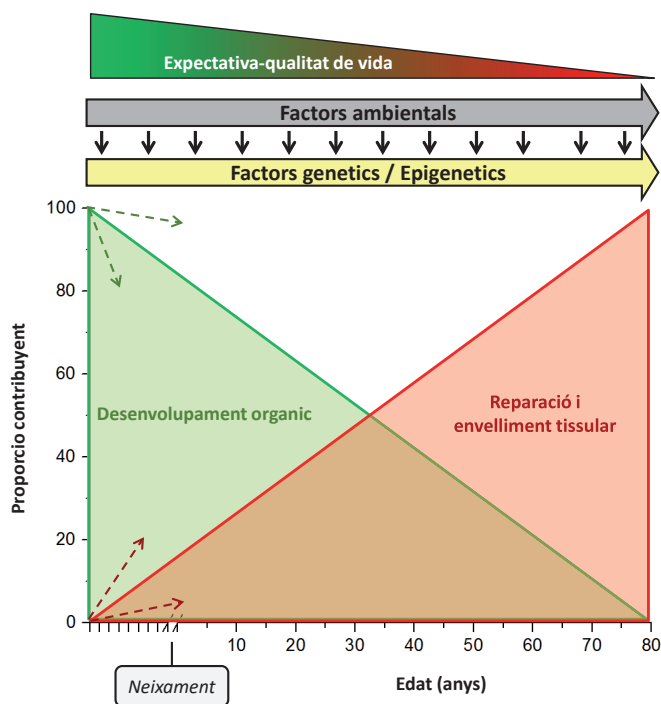
Fa més de 150 anys, al 1846, Hutchinson va descriure per primera vegada l'espirometria (14). Un dels paràmetres fonamentals de l'espirometria és la "capacitat vital". En definitiva, totes les observacions modernes discutides abans confirmen que l'espirometria és una eina diagnòstica no invasiva, reproducible i barata, per estimar amb precisió la salut futura de l'individu. La seva utilització a la escola o al treure el carnet de conduir) pot ajudar a identificar un grup d'individus amb risc de malaltia respiratòria, cardiovascular i metabòlica així com de mort precoç, en els que instaurar programes de seguiment especials i les mesures terapèutiques necessàries. Tot això, també, obliga a la comunitat acadèmica respiratòria a avançar en el coneixement dels mecanismes fisiopatològics que les condicions mitjançant recerca específica, per

tal d'identificar bio-marcadors associats a les diferents trajectòries de funció pulmonar (Figura 2) i desenvolupar noves alternatives terapèutiques (15, 16).

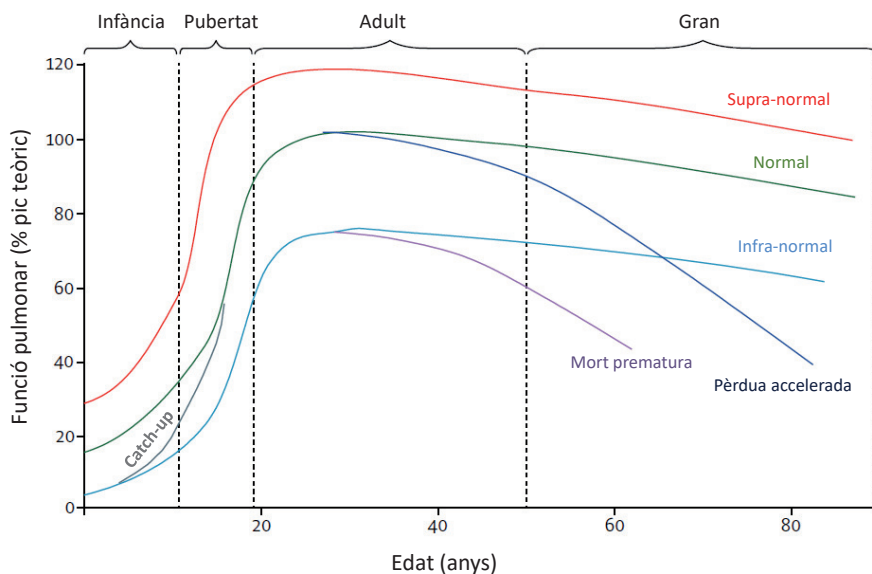
## REFERÈNCIES

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 [cited 2018 Nov 7 2019]. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
3. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal Medicine* 2019; (in press).
4. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-743.
5. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Rennard SI. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 1184-1192.
6. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martinez FD, Martinez-Cambor P, Meek P, Owen CA, Petersen H, Pinto-Plata V, Schnohr P, Sood A, Soriano JB, Tesfaigzi Y, Vestbo J. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 111-122.
7. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5: 935-945.
8. Luisetti M, Pignatti PF. The search of susceptibility genes of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 28-32.
9. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, Bosse Y, Shrine N, Artigas MS, Wain LV, Hall IP, Jackson VE, Wyss AB, London SJ, North KE, Franceschini N, Strachan DP, Beaty TH, Hokanson JE, Crapo JD, Castaldi PJ, Chase RP, Bartz TM, Heckbert SR, Psaty BM, Gharib SA, Zanen P, Lammers JW, Oudkerk M, Groen HJ, Locantore N, Tal-Singer R, Rennard SI, Vestbo J, Timens W, Pare PD, Latourelle JC, Dupuis J, O'Connor GT, Wilk JB, Kim WJ, Lee MK, Oh YM, Vonk JM, de Koning HJ, Leng S, Belinsky SA, Tesfaigzi Y, Manichaikul A, Wang XQ, Rich SS, Barr RG, Sparrow D, Litonjua AA, Bakke P, Gulsvik A, Lahousse L, Brusselle GG, Stricker BH, Uitterlinden AG, Ampleford EJ, Blecker ER, Woodruff PG, Meyers DA, Qiao D, Lomas DA,

- Yim JJ, Kim DK, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Hardin M, Fingerlin TE, Schwartz DA, Postma DS, MacNee W, Tobin MD, Silverman EK, Boezen HM, Cho MH, Investigators CO, Investigators E, LifeLines I, Group SR, International CGNI, Investigators UKB, International CGC. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2017; 49: 426-432.
10. Wain LV, Shrine N, Artigas MS, Erzurumluoglu AM, Noyvert B, Bossini-Castillo L, Obeidat M, Henry AP, Portelli MA, Hall RJ, Billington CK, Rimington TL, Fenech AG, John C, Blake T, Jackson VE, Allen RJ, Prins BP, Understanding Society Scientific G, Campbell A, Porteous DJ, Jarvelin MR, Wielscher M, James AL, Hui J, Wareham NJ, Zhao JH, Wilson JF, Joshi PK, Stubbe B, Rawal R, Schulz H, Imboden M, Probst-Hensch NM, Karrasch S, Gieger C, Deary IJ, Harris SE, Marten J, Rudan I, Enroth S, Gyllenstein U, Kerr SM, Polasek O, Kahonen M, Surakka I, Vitart V, Hayward C, Lehtimäki T, Raitakari OT, Evans DM, Henderson AJ, Pennell CE, Wang CA, Sly PD, Wan ES, Busch R, Hobbs BD, Litonjua AA, Sparrow DW, Gulsvik A, Bakke PS, Crapo JD, Beaty TH, Hansel NN, Mathias RA, Ruczinski I, Barnes KC, Bosse Y, Joubert P, van den Berge M, Brandsma CA, Pare PD, Sin DD, Nickle DC, Hao K, Gottesman O, Dewey FE, Bruse SE, Carey DJ, Kirchner HL, Geisinger-Regeneron Discov EHRC, Jonsen S, Thorleifsson G, Jonsdottir I, Gislason T, Stefansson K, Schurmann C, Nadkarni G, Bottinger EP, Loos RJ, Walters RG, Chen Z, Millwood IY, Vaucher J, Kurmi OP, Li L, Hansell AL, Brightling C, Zeggini E, Cho MH, Silverman EK, Sayers I, Trynka G, Morris AP, Strachan DP, Hall IP, Tobin MD. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet* 2017; 49: 416-425.
  11. Agusti A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 324-326.
  12. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 4: 358-364.
  13. Kohansal R, Martinez-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.
  14. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans* 1846; 29: 137-252.
  15. Holgate S, Agusti A, Strieter RM, Anderson GP, Fogel R, Bel E, Martin TR, Reiss TF. Drug development for airway diseases: looking forward. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 367-368.
  16. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *The Lancet* 2015; 385: 1789-1798.



**Figura 1.** La interacció al llarg de la vida (desde la concepció a la mort) de dos èmecanismes biològics fonamentals (desenvolupament orgànic (triangle verd) i reparació i envelliment tissular (triangle vermell)) determina l'expectativa i qualitat de vida dels individus (triangle superior). La relació entre els dos fenòmens depèn, a la vegada, de una sèrie d'interaccions genètic-ambientals que succeeixen i s'acumulen al llarg de la vida. Figura modificada de la referència (11). Per més explicacions veure text.



**Figura 2.** Possibles trajectòries de funció pulmonar a llarg de la vida. Figura modificada de la referència (12). Per més explicacions, veure text.