



Artículo especial

## Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento

Marc Miravittles<sup>a,\*</sup>, Myriam Calle<sup>b</sup> y Juan José Soler-Cataluña<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Requena, Requena, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de agosto de 2011

Aceptado el 20 de octubre de 2011

On-line el 22 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

EPOC  
Fenotipo  
Asma  
Enfisema  
Agudización  
Tratamiento

### R E S U M E N

El término fenotipo aplicado a la EPOC se define como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico». De entre todos los descritos, existen tres que se asocian con factores pronósticos y sobre todo con distinta respuesta a los tratamientos disponibles en la actualidad. Estos fenotipos son: el agudizador, el mixto EPOC-asma y el enfisema-hiperinflado.

El agudizador se caracteriza por la presencia de al menos dos agudizaciones el año previo, y además del tratamiento con broncodilatadores de larga duración puede requerir la utilización de fármacos antiinflamatorios. El fenotipo mixto presenta una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de una reversibilidad aumentada de la obstrucción. Por su perfil inflamatorio subyacente suele presentar una buena respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados unidos a los broncodilatadores. Por último, el fenotipo enfisema presenta una pobre respuesta a los fármacos antiinflamatorios de que disponemos en la actualidad, y los broncodilatadores de larga duración, junto a la rehabilitación, son la base de su tratamiento.

El reconocimiento de las peculiaridades de los distintos fenotipos de la EPOC nos debe permitir guiar un tratamiento más personalizado en el que las características del paciente se sumen a su gravedad para dirigir la terapia.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines

#### A B S T R A C T

The term phenotype in the field of COPD is defined as “a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes”. Among all phenotypes described, there are three that are associated with prognosis and especially are associated with a different response to currently available therapies. There phenotypes are: the exacerbator, the overlap COPD-asthma and the emphysema-hyperinflation.

The exacerbator is characterised by the presence of, at least, two exacerbations the previous year, and on top of long-acting bronchodilators, may require the use of antiinflammatory drugs. The overlap phenotype presents symptoms of increased variability of airflow and incompletely reversible airflow obstruction. Due to the underlying inflammatory profile, it uses to have a good therapeutic response to inhaled corticosteroids in addition to bronchodilators. Lastly, the emphysema phenotype presents a poor therapeutic response to the existing antiinflammatory drugs and long-acting bronchodilators together with rehabilitation are the treatments of choice.

Identifying the peculiarities of the different phenotypes of COPD will allow us to implement a more personalised treatment, in which the characteristics of the patients, together with their severity will be key to choose the best treatment option.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

COPD  
Phenotype  
Asthma  
Emphysema  
Exacerbation  
Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcm@separ.es (M. Miravittles).

## ¿A qué llamamos fenotipo de la EPOC?

En los últimos años ha tomado cada vez más relieve la denominación de fenotipo para referirse a formas clínicas de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1,2</sup>. Esto ha sido motivado por el auge de los estudios que pretenden identificar determinantes genéticos de desarrollo de la enfermedad en sus diferentes manifestaciones. Un grupo de expertos internacional ha definido fenotipo de la EPOC como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte)»<sup>1</sup>. Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos<sup>1-3</sup>.

En sintonía con la opinión mayoritaria, la denominación fenotipo de la EPOC se reservará a las distintas formas clínicas con repercusión terapéutica identificadas en los pacientes con EPOC. En los últimos años, diversos investigadores han intentado cuantificar las diversas «caras» o fenotipos de la EPOC en lo que se ha llamado el diagrama de Venn no proporcional de la EPOC<sup>4</sup>, un intento que pone de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de ese síndrome que llamamos EPOC y que algunos han llegado a postular que se le defina como un conjunto de enfermedades huérfanas<sup>5</sup>.

## Fenotipos de interés clínico en la EPOC

Debemos aceptar que existe un punto intermedio entre la simplificación excesiva del término EPOC, como definición que engloba a todo el espectro de pacientes con obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, y la complejidad de considerar a cada paciente de modo individual como una enfermedad huérfana. Este punto intermedio pasa por la identificación y descripción de algunos fenotipos que tengan interés no solo biológico o epidemiológico, sino también pronóstico y sobre todo terapéutico. En la tabla 1 se muestran algunos estudios que han identificado diversos fenotipos clínicos en la EPOC. Estos estudios parten de poblaciones heterogéneas, utilizan metodologías diversas para analizar variables diferentes, pero todos ellos alcanzan conclusiones similares: es posible distinguir diferentes patrones de expresión clínica de la EPOC, los llamados fenotipos. En su mayoría distinguen entre 3 y 5 fenotipos basados en una serie de factores que se enumeran en la tabla 2.

Del análisis de estos estudios podemos concluir que existe evidencia para definir al menos tres fenotipos distintos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica: 1, «overlap» o mixto EPOC-asma; 2, agudizador; 3, enfisema-hiperinsuflado

Se han definido otros posibles fenotipos, pero de escasa trascendencia clínica. Así, el llamado declinador rápido (*fast decliner*) sería el paciente que sufre una pérdida de función pulmonar, expresada por el FEV<sub>1</sub>, más rápida que el promedio<sup>6</sup>. El problema práctico es que es imposible identificar este fenotipo sin un seguimiento estricto de la función pulmonar durante al menos 2 años; por otra parte, tampoco se ha identificado ningún tratamiento específico para este tipo de pacientes. Otro posible fenotipo sería la bronquitis crónica, definida como tos y expectoración durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos<sup>7</sup>. Este fenotipo se suele asociar a enfermedad de la vía aérea, que puede ser visualizada por tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)<sup>8</sup>. No obstante, la bronquitis crónica puede acompañar a cualquiera de los tres fenotipos señalados anteriormente: «mixto», agudizador y enfisema, por lo que preferimos describirla como un factor modificador en cualquiera de los 3 fenotipos principales. También se ha definido un fenotipo «sistémico» de la EPOC en

pacientes que presentan obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes o inflamación sistémica<sup>9</sup>. Es cierto que estos pacientes presentan un pronóstico distinto, pero no podemos llamar a la EPOC «sistémica» un fenotipo, ya que no cumple con la definición anterior, pues las manifestaciones sistémicas (o comorbilidades) no se ha demostrado que sean una manifestación propia «de» la EPOC. Las comorbilidades o manifestaciones sistémicas son muy importantes pero deben considerarse aparte del fenotipo.

Por último, un fenotipo especial es el enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina, que se caracteriza por un enfisema de predominio basal que aparece en edades tempranas de la vida, sobre todo en fumadores, y tiene una base genética<sup>10</sup>. Por su escasa prevalencia preferimos considerarlo aparte de la clasificación general.

## Fenotipo mixto EPOC-asma

Cuando un paciente presenta características de más de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas decimos que tiene un síndrome de solapamiento o mixto (*overlap* en inglés). En las normativas de la American Thoracic Society (ATS) de 1995 se definían las enfermedades obstructivas y se identificaron 11 síndromes distintos, 6 de los cuales eran síndromes *overlap*<sup>7</sup>. Un estudio que utilizó datos de una población muy amplia observó que el 19% de pacientes con obstrucción al flujo aéreo tenían más de una enfermedad presente<sup>4</sup>. Los procesos o enfermedades más representativos y frecuentes dentro de estos subgrupos eran la obstrucción crónica al flujo aéreo y el asma. Por tanto, no es de extrañar que exista un buen número de pacientes que comparten características que se atribuyen a la EPOC y al asma. Esta población tiene un especial interés, ya que suele quedar al margen de los ensayos clínicos con medicamentos. Los estudios en asma tienden a excluir a los fumadores, y los estudios en EPOC suelen excluir a los individuos con historia previa de asma, y algunos incluso a los individuos con una prueba broncodilatadora positiva.

### Definición de fenotipo mixto (EPOC-asma)

El fenotipo mixto en la EPOC se define como una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción<sup>11</sup>.

### Justificación del fenotipo mixto

#### Patogénesis y prevalencia

Dentro del espectro de la obstrucción crónica al flujo aéreo existen individuos asmáticos fumadores, asmáticos que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y no fumadores que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo. Los fumadores con asma tienen rasgos que asemejan la EPOC, con una menor respuesta a los corticosteroides y una menor frecuencia de inflamación eosinofílica y una mayor probabilidad de neutrofilia en las vías aéreas<sup>12,13</sup>. Por otra parte, hay estudios epidemiológicos de incidencia de EPOC en los que se demuestra que los jóvenes asmáticos que desarrollan EPOC tienen una enfermedad de características diferentes a aquellos no asmáticos que también desarrollan la EPOC. En el primer caso es más frecuente la rinitis alérgica, la hiperreactividad bronquial inespecífica y la presencia de sibilantes y son mayores las concentraciones plasmáticas de IgE<sup>14</sup>, lo que indica que se trata de un síndrome mixto entre asma y EPOC.

La prevalencia del fenotipo mixto es desconocida, pero existen diferentes estimaciones de su importancia en el contexto de la EPOC. Un estudio inicial de pequeño tamaño estimó que el 25% de los pacientes con EPOC tenía una reversibilidad significativa y presentaba respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (CI)<sup>15</sup>. Soriano et al.<sup>4</sup> estimaron que aproximadamente el 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra

**Tabla 1**  
Estudios que han identificado fenotipos en la EPOC

Autor y año	Población	Método	Resultados
Casanova, 2005 <sup>99</sup>	689 pacientes con EPOC seguidos una media de 34 meses	Análisis de supervivencia según la hiperinsuflación	Define la relevancia del fenotipo enfisematoso-hiperinsuflado
Wardlaw, 2005 <sup>146</sup>	49 pacientes: 27 con asma y 22 con EPOC	Análisis de clusters	Define 4 fenotipos: EPOC, mixto EPOC-asma, asma y asma con mínima eosinofilia e IgE baja
Kitagushi, 2006 <sup>26</sup> y Fujimoto, 2006 <sup>107</sup>	172 pacientes con EPOC estable	TC torácica, marcadores de inflamación y celularidad periférica y en esputo	Define 3 fenotipos: enfisema leve con o sin engrosamiento bronquial (EB), enfisema sin EB y enfisema con EB
Makita, 2007 <sup>147</sup>	274 EPOC en fase estable	TC torácica, calidad de vida y espirometría	Clasifica a los pacientes en 3 grupos según la gravedad del enfisema por TC
Marsh, 2008 <sup>148</sup>	469 individuos > 50 años	Cuestionarios, TC torácico y espirometría	Clasificación proporcional de hasta 16 fenotipos distintos
Pistolesi, 2008 <sup>149</sup>	322 pacientes con EPOC (grupo de desarrollo) y 93 (grupo de validación)	Escala multidimensional y análisis de clusters	Nueve variables definen dos fenotipos principales: enfermedad de vía aérea o del parénquima
Snoeck-Stroband, 2008 <sup>150</sup>	114 pacientes con EPOC	Biopsias bronquiales y esputo inducido	Define el subfenotipo de bronquitis crónica con mayor inflamación eosinófila
Weatherall, 2009 <sup>151</sup>	Muestra poblacional aleatoria de 175 individuos entre 25 y 75 años	Cuestionarios, TC torácica, espirometría, FeNO, analítica sanguínea. Análisis de clusters	Definen 5 fenotipos de enfermedad de la vía aérea
García-Río, 2009 <sup>116</sup>	110 pacientes con EPOC	Análisis de la actividad física relacionada con la hiperinsuflación dinámica	Contribuye a caracterizar el fenotipo enfisematoso-hiperinsuflado
Roy, 2009 <sup>152</sup>	127 pacientes con EPOC	Espirometría, FeNO, PCR y TNF $\alpha$ en plasma, análisis del esputo. Estudio multivariado de regresión lineal	Identifica 4 componentes mayores que explican los diferentes tipos de EPOC
Gibson y Simpson, 2009 <sup>11</sup>	NA	Revisión de la bibliografía	Definen las características del fenotipo «mixto» o mixto EPOC-asma
Burgel, 2010 <sup>153</sup>	322 pacientes con EPOC	Síntomas cénicos más espirometría, calidad de vida y ansiedad-depresión. Usan análisis del componente principal y de clusters	Hay 3 componentes principales que explican el 61% de la variancia. Identifican 4 fenotipos
Cho, 2010 <sup>154</sup>	308 pacientes con enfisema grave	Análisis factorial y de clusters con 31 variables	Identifican 6 factores que explican el 75% de la variabilidad y 4 fenotipos distintos
Hurst, 2010 <sup>35</sup>	2.138 pacientes con EPOC	Estudio de frecuencia y asociación de las agudizaciones	Definen las características del fenotipo agudizador de la EPOC
Jo, 2010 <sup>155</sup>	191 pacientes >60 años con obstrucción o síntomas respiratorios	Cuestionarios, espirometría, calidad de vida y TC torácica. Análisis factorial y de clusters	Identifican 3 fenotipos según gravedad y reversibilidad
García-Aymerich, 2011 <sup>9</sup>	342 EPOC tras su primer ingreso hospitalario	Síntomas, espirometría, calidad de vida, capacidad de ejercicio, estado nutricional, biomarcadores y TC torácica	Identifican 3 fenotipos: EPOC respiratoria grave, EPOC respiratoria moderada y EPOC sistémica
Márquez-Martín, 2011 <sup>156</sup>	64 pacientes con EPOC estable	TC torácica, espirometría y pruebas de ejercicio	Comparan pacientes con enfisema y sin enfisema

IgE: inmunoglobulina E; TC: tomografía computarizada; FeNO: fracción exhalada de ácido nítrico; PCR: proteína C reactiva; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

que aumentaba con la edad hasta el 52% entre los de entre 70 y 79 años<sup>4</sup>. Otros estudios han cifrado la prevalencia del fenotipo mixto (identificado por eosinofilia en el esputo) en pacientes con EPOC en el 38%, asociada de forma directa con la respuesta terapéutica a los CI<sup>16</sup>. Si utilizamos como referencia la prueba broncodilatadora, el 31,5% de los pacientes identificados con EPOC en el estudio epidemiológico EPI-SCAN tenían una prueba positiva<sup>17</sup>. Basados en estos resultados podemos concluir que, en conjunto, entre el 20 y el 40% de pacientes con EPOC pueden ser portadores de un fenotipo mixto.

#### Tratamiento diferencial

La justificación clínica del fenotipo mixto radica en su demostrada sensibilidad a la acción antiinflamatoria de los CI. El fundamento que explica la respuesta a los corticoides en pacientes con EPOC con mayor reversibilidad hay que buscarlo en la etiopatogenia de la enfermedad. Papi et al.<sup>18</sup> demostraron que los pacientes reversibles, incluso los que eran solo parcialmente reversibles (aumento del FEV<sub>1</sub> >200 ml, pero <12%) tenían

una mayor inflamación bronquial eosinófila comparados con los irreversibles, en los que predominaba la inflamación neutrófila. De hecho, diversos estudios han utilizado la mayor reversibilidad al flujo aéreo<sup>4,19-21</sup>, una elevada concentración de eosinófilos en esputo espontáneo o inducido<sup>16,22</sup> o una mayor concentración de NO exhalado<sup>23-25</sup> como marcadores de respuesta a los CI en la EPOC, tanto a nivel de función pulmonar<sup>15,16,19-23,25</sup> como a nivel de mejoría de síntomas<sup>22,24,25</sup>. Un estudio más reciente clasificó a un grupo reducido de pacientes en 3 fenotipos distintos según los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) de tórax<sup>26</sup>. Los autores demostraron una relación entre la respuesta a la prueba broncodilatadora, la respuesta al tratamiento con CI y la concentración de eosinófilos en esputo en cada uno de los 3 fenotipos<sup>26</sup>. Incluso existe un ensayo clínico aleatorizado que comparó el tratamiento con CI en pacientes con EPOC dirigido según las normativas vigentes o según la concentración de eosinófilos en esputo inducido. Los resultados demostraron una reducción significativa de las agudizaciones durante un año en los que tomaron CI de acuerdo a su perfil de inflamación eosinófila<sup>27</sup>. Todos estos resultados justifican un enfoque

**Tabla 2**

Factores o variables identificados como significativos para la clasificación de pacientes con EPOC

Autor y año	Factores
Casanova, 2005 <sup>99</sup> Wardlaw, 2005 <sup>146</sup>	IC/TLC Eosinofilia en el esputo Reversibilidad de la obstrucción IgE
Kitagushi, 2006 <sup>26</sup> y Fujimoto, 2006 <sup>107</sup>	Cuantificación del TC para parénquima y vía aérea Reversibilidad en porcentaje Eosinofilia en esputo y periférica Síntomas respiratorios
Makita, 2007 <sup>147</sup>	Enfisema por TC IMC Calidad de vida
Pistolesi, 2008 <sup>149</sup>	Volumen y aspecto del esputo Cuantificación del TC para parénquima y vía aérea Ruidos pulmonares FEV <sub>1</sub> /VC Atrapamiento aéreo
Snoeck-Stroband, 2008 <sup>150</sup>	Eosinofilia en esputo en bronquitis crónica
Weatherall, 2009 <sup>151</sup>	Edad FEV <sub>1</sub> y FEV <sub>1</sub> /FVC Reversibilidad en porcentaje Kco en porcentaje FRC en porcentaje IgE FeNO
García-Río, 2009 <sup>116</sup>	Tabaquismo en paquetes-año Actividad física relacionada con hiperinsuflación dinámica
Roy, 2009 <sup>152</sup>	Neutrofilia en esputo, IL-8 y TNF $\alpha$ Eosinofilia en esputo y FeNO Reversibilidad al broncodilatador, FEV <sub>1</sub> e IC PCR
Gibson y Simpson, 2009 <sup>11</sup>	Síntomas FEV <sub>1</sub> Hiperreactividad bronquial Eosinofilia en esputo
Burgel, 2010 <sup>153</sup>	FEV <sub>1</sub> Edad Síntomas Comorbilidad
Cho, 2010 <sup>154</sup>	FEV <sub>1</sub> post-broncodilatador Respuesta broncodilatadora en porcentaje Medida cuantitativa del enfisema y pared bronquial en la TC
Hurst, 2010 <sup>35</sup>	FEV <sub>1</sub> Frecuencia de las agudizaciones en el pasado Reflujo gastroesofágico Calidad de vida
Jo, 2010 <sup>155</sup>	Edad Reversibilidad en porcentaje FEV <sub>1</sub> post-broncodilatador
García-Aymerich, 2011 <sup>9</sup>	Gravedad de los síntomas respiratorios Comorbilidad e inflamación sistémica
Márquez-Martín, 2011 <sup>156</sup>	Enfisema por TC Fuerza muscular periférica Capacidad de ejercicio IMC

TC: tomografía computarizada; FEV<sub>1</sub>: flujo espiratorio máximo en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; IC/TLC: capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total; IgE: inmunoglobulina E; VC: capacidad vital; FVC: capacidad vital forzada; Kco: coeficiente de transferencia del monóxido de carbono; FRC: capacidad residual funcional; FeNO: fracción exhalada de ácido nítrico; IL: interleucina; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva.

personalizado en el tratamiento con CI, basado en las características clínicas, funcionales e inflamatorias de los pacientes con EPOC<sup>28,29</sup>.

En relación con el tratamiento combinado beta-2 adrenérgico de larga duración (LABA) más CI, es importante recordar que ya los primeros resultados publicados demostraron que el tratamiento combinado con fluticasona/salmeterol (FSC) era eficaz en lograr una broncodilatación importante en pacientes con EPOC, pero se debe recordar que la mitad de los pacientes estudiados tenían una prueba broncodilatadora positiva al inicio del estudio<sup>30</sup>. Cuando se analizaba los resultados por separado, los pacientes reversibles lograban un efecto broncodilatador máximo de 319 ml de FEV<sub>1</sub>, mientras que los irreversibles se quedaban en 195 ml<sup>30</sup>.

La escasa reducción de mortalidad observada en el estudio Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) con FSC puede, al menos en parte, explicarse por la selección de pacientes. Uno de los criterios de inclusión era tener una prueba broncodilatadora negativa, lo que se refleja en una reversibilidad media de los participantes de solo el 3,7%<sup>31</sup>. Por tanto, TORCH nos explica el efecto a largo plazo de la combinación FSC en aquellos pacientes menos susceptibles de ser respondedores a los CI. Por el contrario, un estudio más reciente ha comparado FSC con salmeterol en el tratamiento de pacientes con EPOC grave (FEV<sub>1</sub> <50%)<sup>32</sup>. Sus resultados mostraron una reducción significativa del 35% durante un año en la tasa de agudizaciones moderadas o graves con FSC comparado con salmeterol solo. Este estudio no tuvo en cuenta la reversibilidad del FEV<sub>1</sub> entre sus criterios de inclusión, y de hecho la reversibilidad media de sus pacientes fue del 7%, casi el doble que en TORCH, y el resultado fue una reducción espectacular de la frecuencia de agudizaciones al añadir fluticasona al tratamiento con salmeterol. En el mismo sentido, en un trabajo reciente se demostró que el tratamiento con FSC a dosis de 250/50 cada 12 h producía un aumento del área bajo la curva de 6 h del FEV<sub>1</sub> que era más del doble en pacientes reversibles (1,98 l-h en la semana 8) que en irreversibles (0,74 l-h), lo que aporta más evidencia de la diferente respuesta a los CI o al tratamiento combinado según la respuesta a la prueba broncodilatadora<sup>20</sup>. También recientemente se ha demostrado una correlación directa y significativa entre la respuesta a la prueba broncodilatadora con salbutamol en EPOC y la mejoría en función pulmonar tras 3 meses de tratamiento con LABA + CI<sup>21</sup>. Por el contrario, los pacientes con un fenotipo definido como enfisema-dominante no presentaron ninguna mejoría en su función pulmonar con el mismo tratamiento<sup>21</sup>. Es de esperar que estos hallazgos descritos en los estudios realizados con salmeterol o con SAL/FLU puedan ser extrapolables a otros CI o combinaciones LABA/CI.

En resumen, las conclusiones que podemos señalar a partir de los estudios existentes son: a) los pacientes con fenotipo mixto, que presentan alguna de las siguientes características: eosinofilia en el esputo y/o periférica, antecedentes de asma y/o atopía, agudizaciones frecuentes, prueba broncodilatadora muy positiva o sibilancias como signo guía, son susceptibles de presentar una buena respuesta a los CI, sea cual sea su función pulmonar; b) pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de CI añadidos a broncodilatadores de larga duración.

#### Diagnóstico del fenotipo mixto (EPOC-asma)

Para poder identificar el fenotipo mixto, la historia clínica nos orientará por los antecedentes de asma y atopía en la infancia y juventud, la menor intensidad de la exposición al tabaco, la frecuencia de las agudizaciones y los síntomas guía, como los sibilantes, entre otros. Pero para poder caracterizar un paciente con EPOC como mixto será preciso además realizar una serie de exploraciones. La espirometría, además de diagnosticar la enfermedad, nos dará una medida de su gravedad, y la magnitud de la

reversibilidad en la prueba broncodilatadora nos orientará sobre el posible diagnóstico de mixto. La analítica sanguínea nos indicará si existe eosinofilia, y en una situación ideal el análisis citológico del esputo nos podría indicar la intensidad de la inflamación eosinófila, y una concentración elevada de óxido nítrico exhalado también podría ayudar a identificar a pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma.

La utilidad de la prueba broncodilatadora como marcador de la respuesta a los CI ha sido puesta en duda tras los resultados reportados por Calverley et al.<sup>33</sup>. En la fase de cribado del estudio ISOLDE analizaron un total de 660 pacientes, y al realizar 3 pruebas broncodilatadoras en un espacio de 2 meses observaron que un número significativo de pacientes podía ser positivo o negativo para las distintas pruebas, por lo que concluyeron que no era adecuado clasificar a los pacientes en reversibles o irreversibles. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ellos excluyeron los pacientes que en la primera prueba tuvieron una reversibilidad del FEV<sub>1</sub> > 10%, y que el protocolo de la prueba fue distinto en las 3 ocasiones que se realizó. Este estudio no invalida la utilidad de la prueba broncodilatadora, pero nos recuerda que la respuesta es una variable continua y que es más fiable interpretar la magnitud de la respuesta en cada caso que clasificar a un paciente como reversible o irreversible en función de un punto de corte arbitrario.

En resumen, el diagnóstico de fenotipo mixto se establecerá en presencia de una combinación de los siguientes factores: historia de asma y/o atopia, reversibilidad en la prueba broncodilatadora, marcada eosinofilia en las secreciones respiratorias y/o periférica, IgE elevada, pruebas cutáneas a neumoalergenos positivas y concentraciones elevadas de NO exhalado.

### Fenotipo agudizador

El curso clínico de la EPOC se ve salpicado con frecuencia por episodios de inestabilidad clínica a los que denominamos agudizaciones o exacerbaciones. Se estima que los pacientes con EPOC sufren entre 1 y 4 agudizaciones al año<sup>34</sup>; sin embargo, su aparición no sigue una distribución normal. Algunos pacientes no sufren ninguna agudización, mientras que otros las presentan de forma repetida. En el estudio Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE), un estudio prospectivo observacional sobre 2.138 pacientes con EPOC moderada-grave seguidos durante 3 años<sup>35</sup>, el 23% de los pacientes no sufrieron ninguna agudización, mientras que el 12% de los casos tuvieron 2 o más agudizaciones al año durante los 3 años del estudio. Los agudizadores mantuvieron una notable estabilidad en el tiempo, hasta tal punto que algo más del 60% de los pacientes con 2 o más agudizaciones en el primer año también presentaron frecuentes agudizaciones en el segundo año de seguimiento, y de ellos, más del 70% seguían teniendo repetidas descompensaciones en el tercer año. Dada esta estabilidad temporal se ha sugerido que estos pacientes podrían presentar una susceptibilidad individual a sufrir frecuentes descompensaciones<sup>36,37</sup>. Este hecho, y también la constancia de que estamos ante un grupo de enfermos con elevado riesgo de morbimortalidad<sup>38-45</sup> cuyo tratamiento podría ser diferenciado, constituyen las bases racionales para definir el fenotipo «agudizador». El punto de corte en el número de agudizaciones para considerar a un paciente agudizador ha ido variando a lo largo del tiempo, pero actualmente se considera agudizador el paciente que presenta 2 o más agudizaciones al año<sup>35</sup>.

#### Definición de «agudizador»

Se define como «agudizador» a todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones al año. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde el inicio de la misma

**Tabla 3**  
Factores de riesgo asociados a agudizaciones repetidas

Edad avanzada
Gravedad de la EPOC
Mayor disnea basal
Bajo FEV <sub>1</sub>
Baja PaO <sub>2</sub>
Historial de exacerbaciones previas
Inflamación
Mayor inflamación en la vía aérea
Mayor inflamación sistémica
Carga bacteriana (fase de estabilidad)
Hipersecreción mucosa bronquial crónica
Comorbilidad/manifestaciones extrapulmonares
Cardiovascular
Ansiedad-depresión
Miopatía
Enfermedad por reflujo

en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo<sup>36</sup>.

#### Justificación del fenotipo agudizador

##### Susceptibilidad individual a sufrir frecuentes agudizaciones

La tabla 3 recoge los principales factores de riesgo vinculados a la presencia de agudizaciones repetidas<sup>38,40,41,43-61</sup>. La gravedad de la limitación al flujo aéreo es sin duda uno de los factores más conocidos<sup>38,40,46,62,63</sup>. Sin embargo, la relación entre FEV<sub>1</sub> y número de agudizaciones no es lineal, y de hecho cerca del 40% de los pacientes graves o muy graves no presentan agudizaciones, mientras que algo más del 20% de los moderados las sufren con frecuencia<sup>38,46</sup>, lo que sugiere la existencia de otros condicionantes. De todos ellos, el historial de exacerbaciones previas es el factor más frecuente referenciado en la literatura<sup>38,40,43,49-53</sup>, lo que enfatiza la existencia de una cierta susceptibilidad individual que bien puede ser hereditaria o adquirida.

##### Susceptibilidad individual adquirida

**Hipersecreción bronquial-bronquitis crónica.** La presencia de tos y expectoración crónica se asocia a un mayor riesgo de agudizaciones de repetición<sup>57</sup>. Foreman et al.<sup>58</sup> encontraron que la odds ratio (OR) para agudización fue de 3,7 para los pacientes con expectoración crónica, muy superior al riesgo observado en relación al consumo acumulado de tabaco (OR: 1,01, por cada año/paquete) o el FEV<sub>1</sub>% post-broncodilatador (OR: 0,98). Resultados similares también han sido descritos por Miravittles et al.<sup>34</sup>, que observaron una asociación significativa entre hipersecreción mucosa crónica y la presencia de dos o más agudizaciones en el año previo (OR, 1,54), o por Burguel et al.<sup>49</sup>, que constataron que, entre los pacientes con frecuentes agudizaciones, el 55% de ellos asociaban tos y expectoración crónica, frente al 22% de casos sin hipersecreción bronquial ( $p < 0,001$ ), con un mayor riesgo de hospitalización entre los hipersecretores. La asociación entre agudizaciones frecuentes y la hipersecreción bronquial crónica fue independiente de otros factores de riesgo conocidos para agudizaciones repetidas, como FEV<sub>1</sub>, edad, comorbilidad cardiovascular o tabaquismo activo, lo que confirma a la expectoración crónica como un marcador destacado de agudización.

La hipersecreción bronquial se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria<sup>59</sup>, y esto podría explicar el nexo con la aparición de agudizaciones de repetición. Lo mismo podría decirse de las bronquiectasias que con elevada frecuencia se aprecian en los pacientes con EPOC moderada-grave, que también se asocian a expectoración aumentada, infección bronquial crónica y agudizaciones de repetición<sup>60,61</sup>.

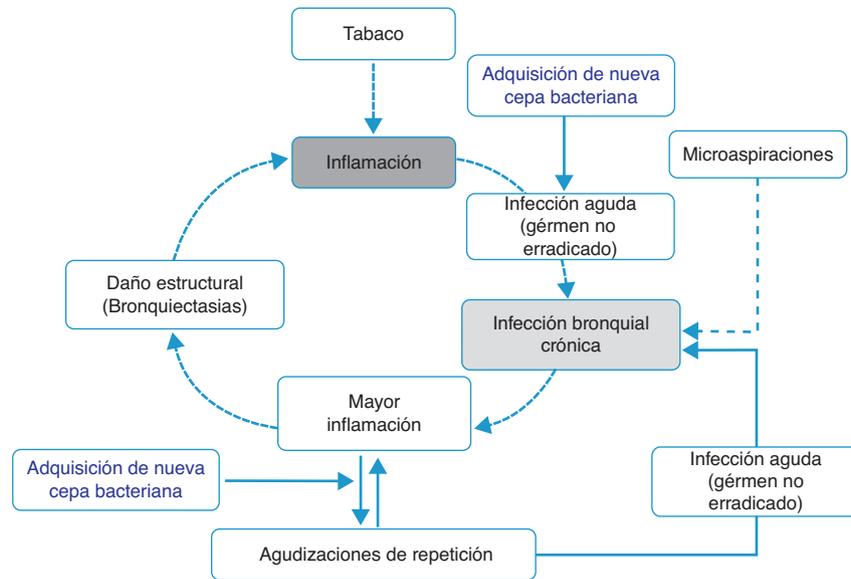


Figura 1. Hipótesis inflamación-infección-BQ.

**Inflamación-infección bronquial crónica-bronquiectasias.** Distintos estudios han demostrado que durante los períodos de estabilidad, los pacientes con frecuentes agudizaciones presentan mayor inflamación en la vía aérea, y que esta es independiente del hábito tabáquico, ya que persiste incluso en los ex fumadores con EPOC<sup>50,51,62</sup>. La causa de esa mayor inflamación no está establecida; sin embargo, se ha postulado que en algunos pacientes podría ser debida a la presencia de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) en la vía aérea. La vía aérea inferior debe ser estéril, pero en cerca del 30% de los pacientes con EPOC clínicamente estables se aíslan MPP<sup>63</sup>. Estos gérmenes pueden aparecer como consecuencia de una infección aguda no erradicada o bien a partir de la presencia de microaspiraciones. Tradicionalmente, a la presencia de MPP en la vía aérea inferior se la denominaba «colonización». Sin embargo, estos microorganismos no son inocuos sino que producen inflamación, que además aumenta a medida que lo hace la carga bacteriana y la frecuencia de agudizaciones<sup>51,62,64</sup>. Se ha sugerido que esta carga bacteriana podría ir aumentando con el tiempo y predisponer a la aparición de nuevas agudizaciones, al superar un dintel o umbral clínico<sup>65</sup>. Sin embargo, estudios recientes indican que la agudización se desencadena también después de la adquisición de nuevas cepas bacterianas<sup>66</sup> y que la carga bacteriana no siempre influye directamente en el desarrollo de una exacerbación. En este contexto, la hipótesis más plausible señala que la mayor inflamación, y quizás la existencia de algunas alteraciones estructurales subyacentes asociadas a la misma (por ejemplo, bronquiectasias), sería la que crearía un lecho favorable para el desarrollo de nuevas agudizaciones. Los MPP no erradicados (infección bronquial crónica) contribuirían de esta forma a mantener un círculo vicioso amplificando la inflamación subyacente e induciendo daño estructural<sup>67</sup>. De hecho, las bronquiectasias, con frecuencia asociadas al binomio infección bronquial-inflamación, también han sido recientemente vinculadas a la existencia de agudizaciones repetidas y más graves<sup>60,61</sup>. Sobre la base de estos argumentos se proponen algunos modelos teóricos que apoyarían la teoría de la inflamación-infección como eje esencial de la susceptibilidad a la agudización infecciosa (fig. 1). Tanto el tratamiento antibiótico, destinado a erradicar los microorganismos «colonizadores», como la terapia antiinflamatoria e inmunomoduladora han demostrado reducir las agudizaciones, lo que refuerza la hipótesis inflamatoria-infecciosa como factor etiopatogénico que subyace en el fenotipo agudizador.

La infección vírica puede también jugar un papel relevante en modular la respuesta inflamatoria de la vía aérea alterando el frágil balance entre la presencia de bacterias en las vías aéreas y la respuesta del huésped. De hecho, los pacientes con frecuentes resfriados (por ejemplo, infecciones víricas por rinovirus) también experimentan más agudizaciones bacterianas<sup>68</sup>.

Recientemente se ha sugerido que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) también predispone a la presencia de frecuentes agudizaciones<sup>35,69</sup>. El mecanismo íntimo que vincula ERGE y agudización no está claro, pero algunos autores sugieren la existencia de alteraciones en el reflejo de la deglución y la posible existencia de microaspiraciones<sup>70</sup>, lo que de nuevo refuerza la relación entre la infección y la inflamación causada por las agudizaciones repetidas.

Aunque en la mayoría de las agudizaciones, especialmente si son repetidas, subyace un potencial mecanismo infeccioso, lo cierto es que la mayor inflamación observada en los pacientes agudizados podría tener otras procedencias. Como se ha mencionado en el apartado anterior, existe un grupo específico de pacientes (fenotipo mixto EPOC-asma) donde subyacen ciertas características asmáticas. Recientemente se ha presentado un estudio observacional con diseño caso-control en el que se evidencia un mayor riesgo de sufrir agudizaciones frecuentes entre los pacientes que tenían un diagnóstico de asma referido por sus médicos<sup>52</sup>, lo que podría sugerir un mecanismo alternativo al inflamatorio-infeccioso. Sin embargo, el estudio fue retrospectivo y observacional, por lo que las conclusiones deben ser cautelosas. Además, estos enfermos con diagnóstico referido de asma no presentaron mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora, ni contaron con medidas objetivas que confirmaran el diagnóstico de asma o, en su defecto, el del fenotipo mixto asma-EPOC. Fenómenos de autoinmunidad también podrían estar vinculados a la persistencia de mayor inflamación en la vía aérea. Sin embargo, hasta la fecha apenas existen evidencias que permitan establecer asociación entre dicha autoinmunidad y la presencia de agudizaciones de repetición.

**Enfermedad cardiovascular y exacerbaciones repetidas.** Frente a la hipótesis inflamatoria (infecciosa o no infecciosa), también se ha descrito una asociación significativa entre distintas patologías cardiovasculares y una mayor frecuencia de agudizaciones<sup>36,40,46,54</sup>. En un estudio prospectivo con diseño caso-control en pacientes con EPOC grave, los agudizadores presentaron mayor número de

eventos cardiovasculares que los sujetos con EPOC de similar gravedad pero sin agudizaciones<sup>40</sup>. La dirección de esta asociación no está claramente delimitada. Mientras algunos estudios sugieren que las agudizaciones provocan o desencadenan las manifestaciones cardiovasculares a través de distintos mecanismos como la inflamación sistémica, la hipoxemia o la disfunción endotelial, no está claro si son los propios eventos cardiovasculares, como algunos trastornos del ritmo (fibrilación auricular, flutter, etc.), episodios de isquemia miocárdica o de fallo ventricular, los que podrían mimetizar una agudización de difícil diagnóstico diferencial, debido entre otras razones a la inespecificidad de los síntomas clínicos. De hecho, casi el 30% de las agudizaciones graves presentan síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca<sup>71</sup>, y con frecuencia asistimos a elevación de troponinas, un marcador de daño del miocardio, durante las agudizaciones de la EPOC<sup>72</sup>. Sean causa o consecuencia, lo cierto es que estos episodios cardiovasculares son especialmente relevantes en las agudizaciones graves. En una serie de pacientes fallecidos durante una hospitalización por agudización de la EPOC se identificó la insuficiencia cardíaca como causa de muerte en algo más de un tercio de los pacientes<sup>73</sup>. La embolia pulmonar, también de difícil diagnóstico, explicó algo más de un 20% de los fallecimientos<sup>73</sup>.

#### Susceptibilidad individual genética

Aunque existe muy poca información al respecto, la existencia de una marcada heterogeneidad en los mecanismos de defensa del huésped frente al patógeno podría indicar una cierta susceptibilidad genética. Este hecho ha sido apoyado por el hallazgo de algunos polimorfismos en pacientes con frecuentes agudizaciones. Diferencias en la expresión genotipo-dependiente de la proteína CCL1, un factor quimiotáctico para los monocitos y macrófagos, podría producir alteraciones en la activación del sistema innato inmune frente a las infecciones respiratorias<sup>74</sup>. Asimismo, también se han descrito polimorfismos en la MBL2 (*mannose binding lectin*) vinculados a una mayor frecuencia de hospitalizaciones<sup>75</sup>. La MBL es una proteína del sistema inmunológico innato que inactiva un gran número de microorganismos mediante la activación del complemento. Su deficiencia, debida a polimorfismos MBL2, puede potencialmente incrementar la susceptibilidad a la infección<sup>76</sup>.

#### Mayor riesgo de morbimortalidad

Tradicionalmente las exacerbaciones de la EPOC se han considerado como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión se limitaba a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaban de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, y pueden originar consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas. En los casos en que se producen exacerbaciones de repetición (fenotipo agudizador), las consecuencias se pueden acumular. Numerosos trabajos han demostrado la existencia de una estrecha relación entre la frecuencia de exacerbaciones y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)<sup>38,40,77-79</sup>, y lo mismo sucede con distintas manifestaciones extrapulmonares, como la depresión, la miopatía, el infarto de miocardio o la ERGE<sup>39,53,54</sup>, mucho más frecuentes entre los pacientes «agudizadores». También se ha documentado un deterioro acelerado de la función pulmonar, que se ha estimado en unos 8 ml/año más entre los pacientes con frecuentes agudizaciones<sup>62</sup> e incluso un empeoramiento persistente del índice BODE<sup>80</sup>. Finalmente, y quizás como consecuencia de todo lo anterior, se ha demostrado un peor pronóstico, ya que a medida que aumenta la frecuencia de agudizaciones también lo hace el riesgo de muerte, con independencia de la gravedad basal de la enfermedad<sup>40,42</sup>. Por todo lo anterior, pensamos que los pacientes «agudizadores» constituyen un grupo especial de enfermos con alto riesgo de morbimortalidad, cuya aproximación terapéutica debería ser distinta e intensa. Estos pacientes también suponen una gran carga asistencial para el

sistema sanitario, ya que se ha estimado que son responsables del 60% de las asistencias hospitalarias<sup>41</sup>.

#### Tratamiento diferencial

Los broncodilatadores de larga duración, que son el primer escalón del tratamiento de la EPOC, han demostrado reducir la frecuencia de agudizaciones<sup>81</sup>. Cuando persisten las agudizaciones a pesar del tratamiento broncodilatador, está indicada la introducción de los antiinflamatorios. En este sentido, distintas guías de práctica clínica<sup>7,82,83</sup> reconocen la utilidad del empleo de CI en pacientes que presentan frecuentes agudizaciones, por cuanto su uso, especialmente asociados a los broncodilatadores, produce una disminución significativa del número de agudizaciones y una mejora en la CVRS<sup>31,32,84</sup>. Tradicionalmente este efecto se ha aceptado para los pacientes graves o muy graves ( $FEV_1 < 50\%$ ) con frecuentes agudizaciones. Sin embargo, algunos estudios en pacientes con menor gravedad funcional también avalan el uso de estos fármacos, por lo que parece que el principal determinante del beneficio sea precisamente la presencia de agudizaciones repetidas<sup>31</sup>. El roflumilast es un nuevo fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa IV y que ha sido aprobado para la prevención de agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica y además sufren agudizaciones frecuentes<sup>85,86</sup>, por lo que está indicado para el fenotipo agudizador con bronquitis crónica. Los macrólidos, administrados de forma prolongada, también podrían tener una indicación específica para algunos de estos pacientes, ya que poseen una actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora además de su posible acción antibacteriana<sup>87</sup>. Algunos ensayos clínicos sugieren que el uso de estos fármacos en pacientes estables con EPOC grave reduce de forma significativa el número de agudizaciones, pero con un posible aumento en el riesgo de aparición de resistencias bacterianas<sup>88-91</sup>.

Finalmente, y dado el papel potencial de los MPP, también se ha sugerido que el empleo de antibióticos durante los períodos de estabilidad (quimioprofilaxis antibiótica o tratamiento de la infección bronquial crónica) podría ser de utilidad para reducir las agudizaciones<sup>92</sup>. En esta dirección, el estudio PULSE (Pulsed moxifloxacin Usage and its Long-term impact on the reduction of Subsequent Exacerbation) es un ensayo clínico que estudió la eficacia de la administración de ciclos de 5 días de 400 mg de moxifloxacino cada 8 semanas en pacientes con EPOC estable<sup>93</sup>. Los resultados indican que este tratamiento redujo el riesgo de exacerbación en un 20% en el análisis por intención de tratar (ITT), un 25% en el análisis por protocolo (PP) y un 45% en los pacientes que presentaban esputo purulento o mucopurulento, también mediante un análisis PP, sin un incremento significativo de las resistencias bacterianas. En otro estudio realizado en pacientes con EPOC grave colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, la administración de tobramicina nebulizada redujo un 42% el número de agudizaciones graves, disminuyendo además la inflamación bronquial<sup>94</sup>. Se necesitan más estudios que ayuden a perfilar adecuadamente el paciente candidato, la duración y el tipo de tratamiento antibiótico necesario. Es muy probable que los pacientes que más se beneficien de esta opción sean los que presenten agudizaciones frecuentes y purulencia en el esputo durante las fases de estabilidad.

#### Diagnóstico del fenotipo agudizador

El fenotipo agudizador se identificará cuando se cumplan los siguientes criterios: existencia de dos o más agudizaciones al año; las agudizaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde el final del tratamiento de la exacerbación previa o 6 semanas desde inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento.

En los casos que finalmente se establezca el fenotipo agudizador será necesario caracterizar adecuadamente al paciente, buscando para ello la existencia de infección bronquial crónica y/o la presencia de bronquiectasias. El uso de fármacos antiinflamatorios y/o antibióticos puede ser de especial utilidad entre estos pacientes.

### Fenotipo enfisema-hiperinsuflado

En los últimos años muchos estudios han demostrado que variables como la disnea<sup>95,96</sup>, la capacidad de ejercicio<sup>97,98</sup> y la hiperinsuflación<sup>99</sup> predicen la mortalidad de forma independiente de la función pulmonar, e incluso son mejores predictores que el propio FEV<sub>1</sub>, lo cual justifica definir y establecer el fenotipo enfisema-hiperinsuflado en la EPOC como un grupo de enfermos con un mayor riesgo de mortalidad y que presentan ciertas diferencias respecto a las pautas de tratamiento.

El enfisema pulmonar se define, en términos anatomopatológicos, como la destrucción permanente de los espacios aéreos más allá del bronquiolo terminal<sup>3</sup>. Conocemos que la pérdida de retracción elástica y el desarrollo de limitación al flujo espiratorio dificultan el vaciamiento alveolar y originan atrapamiento aéreo e hiperinsuflación. Este fenómeno se ha asociado a las limitaciones en la capacidad funcional de los pacientes con EPOC<sup>100,101</sup> y guarda una relación más estrecha con la disnea y la tolerancia al ejercicio que la obstrucción al flujo aéreo. Por otra parte, se conoce que la correlación entre la extensión y la gravedad del enfisema macroscópico y el grado de obstrucción por el FEV<sub>1</sub> es baja<sup>102,103</sup>. Sin embargo, la extensión del enfisema medida por TACAR sí explica una gran parte de la variabilidad de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO)<sup>104</sup>. Existen estudios que han demostrado una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y el grado de enfisema, evaluado por TACAR<sup>8</sup>.

La hiperinsuflación en los pacientes con enfisema se suele dividir en estática y dinámica. La hiperinsuflación estática es la más habitual, originada por la pérdida de retracción del parénquima pulmonar en pacientes con enfisema<sup>105</sup>. Aunque no conocemos su desarrollo en la evolución natural de la EPOC, aparece con mayor frecuencia e intensidad a medida que disminuye el FEV<sub>1</sub>. La hiperinsuflación dinámica puede ocurrir de forma independiente o asociada a la hiperinsuflación estática, y aparece en enfermos con cualquier nivel de gravedad<sup>106</sup>. La hiperinsuflación dinámica se produce cuando comienza la inspiración antes de alcanzar una espiración completa, lo que determina que en cada respiración quede atrapada cierta cantidad de aire en los pulmones. En los pacientes con EPOC, la hiperinsuflación dinámica se produce al existir una limitación al flujo aéreo espiratorio por la obstrucción de las vías aéreas, secundaria al incremento del tono colinérgico, la inflamación y los tapones de moco, y a su vez favorecida por el aumento de la colapsabilidad de las vías aéreas, que aumenta su resistencia y prolonga el tiempo necesario para completar la espiración. La hiperinsuflación supone una carga inspiratoria de tipo umbral, dado que en estos pacientes la inspiración comienza cuando aún no se ha producido un vaciamiento pulmonar completo, los músculos inspiratorios deben superar primero la presión de retracción elástica del pulmón que todavía favorece la espiración (auto-PEEP o PEEP intrínseca). La hiperinsuflación tiene un carácter reversible, y por ello constituye una atractiva diana terapéutica.

### Definición de fenotipo enfisema-hiperinsuflado

El fenotipo enfisema-hiperinsuflado define a los pacientes con EPOC que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes, y que con frecuencia se acompañan de signos de hiperinsuflación. Los pacientes con fenotipo enfisema presentan una tendencia a un IMC reducido.

Esta forma clínica de la EPOC se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación, por la existencia de enfisema en el estudio por TACAR, y/o por un test de difusión inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente DLCO/VA ajustado para la hemoglobina. La presencia de enfisema no se ha asociado con un mayor riesgo de agudizaciones, excepto si coexiste con bronquitis crónica<sup>107</sup>; en este caso el paciente se clasificaría como agudizador, ya que el tratamiento debe perseguir de forma prioritaria la reducción de las agudizaciones.

### Justificación del fenotipo enfisema-hiperinsuflado

#### Susceptibilidad genética

La distinta expresión fenotípica de la enfermedad pulmonar en fumadores viene determinada en parte por factores de tipo genético. En concreto, en estudios familiares utilizando TACAR se ha observado que existe una agregación familiar independiente del fenotipo enfisema, lo que indica la presencia de determinantes genéticos que definen este fenotipo<sup>108</sup>. Estudios más recientes han identificado polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) que están asociados de forma significativa con la extensión de áreas de baja densidad en la TACAR pulmonar<sup>109</sup>, e incluso determinados *loci* genéticos se han relacionado de forma significativa con la presencia y extensión del enfisema en amplias poblaciones de pacientes con EPOC<sup>110</sup>. Estos estudios justifican la diferenciación del fenotipo enfisema como un proceso característico de base genética en fumadores.

Un caso especial es el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina, que se produce por una mutación genética en el gen que codifica esta proteína. Los pacientes homocigotos para la mutación deficitaria tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfisema de predominio basal de inicio precoz<sup>10</sup>. Esta forma de enfisema se ha utilizado como un modelo para entender la fisiopatología del enfisema en fumadores.

#### Mayor riesgo de morbimortalidad

La importancia clínica de identificar el fenotipo enfisema-hiperinsuflado deriva de que tanto el grado de disnea<sup>95,96,111</sup>, de tolerancia al ejercicio<sup>95,111</sup> y de hiperinsuflación<sup>99</sup> son predictores de mortalidad independientes de la gravedad de la obstrucción. En un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento Casanova et al.<sup>99</sup> observaron una relación inversa entre el grado de hiperinsuflación y la supervivencia y demostraron que los pacientes con EPOC y un índice IC (capacidad inspiratoria)/TLC (capacidad pulmonar total) inferior a 0,25 tenían una probabilidad 3,15 veces mayor de fallecimiento que aquellos con un índice superior. En este estudio, el análisis multivariante demostró que este índice (IC/TLC) se mantenía como un factor de riesgo independiente de otros parámetros, como el FEV<sub>1</sub>, la edad, la disnea, la capacidad de ejercicio o la comorbilidad.

También se ha demostrado una relación positiva entre la magnitud del enfisema medido por TACAR y la hiperinsuflación y el índice BODE<sup>112</sup>, si bien no se han observado diferencias en la atenuación pulmonar entre diferentes cuartiles del índice BODE, probablemente debido a la participación de factores extrapulmonares en esta puntuación pronóstica. Sin embargo, la presencia de hiperinsuflación en el TACAR en fumadores con FEV<sub>1</sub> normal se asocia a una caída más rápida del FEV<sub>1</sub><sup>113</sup> y, finalmente, se ha demostrado una asociación significativa entre la magnitud del enfisema evaluado por TACAR con una mayor mortalidad en la EPOC, independientemente de la gravedad medida por el FEV<sub>1</sub><sup>114</sup>. De esta manera se pone de manifiesto la evidencia cada vez mayor de la necesidad de realizar un TACAR en la evaluación del paciente con EPOC, para el estudio del enfisema, además de valorar la posible presencia de bronquiectasias.

El impacto del enfisema en la mortalidad se observó también en el estudio National Emphysema Treatment Trial (NETT)<sup>115</sup>, en el que los 3 factores —el enfisema, la hiperinsuflación y el índice BODE— fueron predictores de mortalidad de forma independiente, si bien debemos recordar que se trataba de una cohorte de pacientes con EPOC muy grave y, por lo tanto, estos resultados no son extrapolables a todos los pacientes con EPOC. Estos datos se corroboran en estudios como el de Nishimura et al.<sup>96</sup> y el de Martínez et al.<sup>95</sup>, donde los pacientes con volumen residual más alto tenían una mayor mortalidad, con una tendencia similar en los casos donde el índice IC/TLC era más bajo.

De forma indirecta, la hiperinsuflación dinámica puede contribuir a empeorar el pronóstico de la EPOC mediante una reducción significativa de la capacidad de ejercicio de los pacientes que la sufren. Así, se ha demostrado que la actividad física en pacientes con EPOC moderada a grave se correlaciona de forma inversa con el grado de hiperinsuflación dinámica<sup>116</sup>, y los pacientes con menor actividad física son los que presentan una mayor tasa de ingresos hospitalarios y una mayor mortalidad<sup>117</sup>.

#### *Enfermedad cardiovascular y enfisema*

La hiperinsuflación pulmonar puede tener un efecto sobre el tamaño del corazón y su función. Diversos trabajos asocian la hiperinsuflación y la presencia de disfunción diastólica. En el estudio de Vassaux et al.<sup>118</sup> se pone de manifiesto que el pulso de oxígeno cardiaco, como medida global de la función cardíaca durante una prueba de esfuerzo, es menor en los pacientes con EPOC e hiperinsuflación, medida con un índice IC/TLC  $\leq 0,25$ . En el estudio de Jorgensen et al.<sup>119</sup> se evidencia también que el tamaño de los ventrículos derecho e izquierdo es menor en los pacientes con un enfisema grave y se acompaña de una disminución en el llenado del ventrículo izquierdo, como reflejo de la disminución de la precarga secundaria a la hiperinsuflación pulmonar. Recientemente, en el estudio de Wats et al.<sup>120</sup> se analiza la relación entre las alteraciones de la función pulmonar y las mediciones ecocardiográficas de tamaño y función cardíaca en pacientes con EPOC con diferentes grados de gravedad. Los resultados muestran que la hiperinsuflación (IC/TLC) se asocia de forma significativa con el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, mucho mejor que con el grado de obstrucción al flujo aéreo; así, los pacientes con un índice IC/TLC  $\leq 0,25$  tenían una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con afectación global de la función del ventrículo derecho, y esto se asociaba a una menor tolerancia al ejercicio. También en un estudio poblacional se puso de manifiesto que el grado de enfisema, evaluado por TACAR, se relacionaba linealmente con la afectación del llenado del ventrículo izquierdo y una disminución en el gasto cardíaco<sup>121</sup>. Estos datos sugieren que el tratamiento dirigido a reducir la hiperinsuflación puede tener un impacto directo sobre la función cardíaca y la capacidad de ejercicio, y en último extremo podrían explicar en parte la tendencia a la reducción de la mortalidad con broncodilatadores de larga duración observada en los grandes ensayos clínicos con estos fármacos en la EPOC<sup>31,122,123</sup>.

#### *Tratamiento diferencial del fenotipo enfisema-hiperinsuflado*

La presencia de hiperinsuflación, dado su carácter de reversibilidad, puede ser una diana terapéutica para los broncodilatadores. Conocemos que la hiperinsuflación medida por la IC ha mostrado ser un parámetro fiable en la valoración de la respuesta a algunos tratamientos y más sensible que el FEV<sub>1</sub> en capturar el posible efecto beneficioso de algunas opciones terapéuticas de la EPOC. Son varios los estudios que han puesto de manifiesto mejorías en la capacidad vital forzada (FVC) tras la administración de un broncodilatador en pacientes con EPOC moderada o grave e hiperinsuflación, con mejorías en la IC y disminución del atrapamiento aéreo, pero sin mejorías significativas en el FEV<sub>1</sub><sup>124,125</sup>. Esta

mejoría en el volumen sin cambios en el flujo es más frecuente a medida que es más grave la obstrucción bronquial. Tampoco en el estudio NETT<sup>115</sup> se demostró la superioridad de la intervención quirúrgica frente al tratamiento conservador, pero sí se demostró que en los pacientes que presentaban enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio se conseguía una disminución significativa de la mortalidad tras la cirugía de reducción pulmonar. Además, la mejoría en la función pulmonar tras la cirugía se acompañó de una reducción significativa del número de exacerbaciones y prolongó el tiempo libre de exacerbaciones<sup>126</sup>.

Según las actuales normativas, los broncodilatadores de larga duración son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC, ya que consiguen mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio y, por consiguiente, mejoran el estado de salud percibido por el paciente, con cambios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes<sup>127</sup>. Sin embargo, en ocasiones los beneficios conseguidos a nivel clínico no se traducen en una mejoría del grado de obstrucción (cambios en el FEV<sub>1</sub>), sino en sus efectos a nivel de la hiperinsuflación, al disminuir la hiperinsuflación dinámica con mejorías en la capacidad inspiratoria, el grado de disnea y la tolerancia al ejercicio<sup>127-129</sup>.

Las actuales directrices recomiendan la asociación de broncodilatadores para intentar conseguir un efecto aditivo, sin aumentar los efectos adversos, en los pacientes con sintomatología mal controlada pese al tratamiento con un solo broncodilatador. En este sentido, la utilización de la doble terapia broncodilatadora —formoterol y tiotropio— frente a la monoterapia broncodilatadora<sup>130</sup> o frente a la combinación fluticasona-salmeterol<sup>131</sup> ofrece un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los cuestionarios de síntomas y de la calidad de vida. Estos resultados pueden ser aplicados a otras combinaciones LABA/ICS.

El tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados, cuyo principal objetivo es la prevención de las agudizaciones, no ha demostrado ser tan eficaz en el fenotipo enfisema-hiperinsuflado<sup>21</sup>. Tampoco el antiinflamatorio oral roflumilast ha ofrecido buenos resultados sobre reducción de agudizaciones en pacientes con enfisema, excepto en aquellos que asociaban síntomas de bronquitis crónica<sup>132</sup>.

En resumen, los pacientes con un fenotipo enfisema hiperinsuflado podrán beneficiarse en mayor medida de una doble terapia broncodilatadora y, por supuesto, de la rehabilitación respiratoria por sus beneficios sobre la disnea y la tolerancia al ejercicio<sup>133</sup>.

#### *Diagnóstico del fenotipo enfisema-hiperinsuflado*

El parámetro de función pulmonar que mejor evalúa la presencia de enfisema es el test de transferencia para el monóxido de carbono (DLCO), que se correlaciona bien con la gravedad del enfisema pulmonar<sup>134</sup>. No obstante, una de sus limitaciones es que analiza de forma global todo el pulmón, a diferencia de la TACAR, que es capaz de detectar cambios destructivos localizados, y en el momento actual esta técnica de imagen es muy utilizada para la detección del enfisema pulmonar. Además, estudios recientes señalan que la cuantificación de la magnitud del enfisema pulmonar mediante parámetros densitométricos podría ser una exploración sensible y específica en la evaluación y el seguimiento del enfisema pulmonar<sup>135</sup>. Así, existen estudios que han demostrado que el análisis de la densidad del parénquima pulmonar en la TACAR está correlacionado con las alteraciones patológicas observadas en muestras tisulares<sup>136,137</sup> y con el déficit de la función pulmonar (obstrucción del flujo aéreo y capacidad de difusión)<sup>138,139</sup>, lo que permitiría una estimación radiológica de la gravedad de la EPOC.

La hiperinsuflación se evalúa mediante la determinación de los volúmenes pulmonares estáticos. Sin embargo, la IC, obtenida

de una espirometría lenta, proporciona una estimación indirecta de la magnitud de la hiperinsuflación de forma más sencilla y reproducible<sup>140</sup>. La IC tiene una buena correlación con la disnea y con la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC<sup>141</sup>. Se ha observado que la disminución de la IC se correlaciona con un incremento de la disnea y una disminución de la capacidad de ejercicio<sup>142</sup>. Este hecho se justifica porque el factor fisiopatológico más importante que determina la disnea de esfuerzo en los pacientes con EPOC es el desarrollo de atrapamiento aéreo e hiperinsuflación dinámica desencadenado por el ejercicio, incluidos los esfuerzos asociados al desarrollo de las actividades de la vida diaria<sup>116</sup>.

## Conclusiones

La EPOC es una enfermedad heterogénea, pero durante muchos años no se han tenido en cuenta las peculiaridades de los pacientes a la hora de recomendar su tratamiento. En gran parte esto se ha debido a que las opciones terapéuticas eran escasas y no existía evidencia de que su eficacia fuera significativamente diferente en diversos tipos de pacientes. El gran desarrollo de diferentes opciones en el tratamiento farmacológico y no farmacológico ha comportado la demostración de que la respuesta clínica puede ser diferente según las características de la enfermedad. El concepto de fenotipo aplicado a la EPOC ha comportado la definición de diversos tipos de pacientes con significado pronóstico y terapéutico. De esta manera podemos acercarnos a un tratamiento más personalizado de acuerdo no solo con la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo, sino también condicionado por el fenotipo clínico<sup>28,29,143,144</sup>. En esta revisión exponemos la justificación para considerar 3 fenotipos fundamentales: agudizador, mixto y enfisema. Es evidente que no todos los pacientes van a cumplir con los criterios que permitan clasificarlos de forma inequívoca en uno de los subgrupos, y siempre va a ser el juicio clínico el que va a acabar de clasificar al paciente en el fenotipo más relevante para su pronóstico. En este sentido, la simple pregunta: ¿Cuántas agudizaciones sufrió el año anterior? va a permitir la clasificación como agudizador si la respuesta es dos o más, sean cuales sean las características clínicas o funcionales del paciente, ya que el tratamiento debe dirigirse de forma prioritaria a la prevención de las agudizaciones. Si la respuesta es una o ninguna, debemos investigar si se trata de un enfisema o un fenotipo mixto. El siguiente paso será el reconocimiento de estos fenotipos clínicos en las nuevas normativas de tratamiento de la EPOC<sup>145</sup>.

## Conflicto de intereses

Marc Miravittles ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis, Merck Sharp & Dhome y Nycomed. Myriam Calle ha recibido honorarios por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Merck Sharp & Dhome y Nycomed. Juan José Soler Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis, Merck Sharp & Dhome y Nycomed.

## Bibliografía

- Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
- Calle Rubio M, Rodríguez-Hermosa JL, Ortega González A, Alvarez-Sala Walthier JL. Fenotipos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin Monogr.* 2007;8:22.
- García-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:129-38.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003;124:474-81.
- Rennard SI, Vestbo J. The many small COPDs: COPD should be an orphan disease. *Chest.* 2008;134:623-7.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Dis.* 2008;178:332-8.
- American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:77-121.
- Mair G, MacLay J, Miller JJ, MacAllister D, Connell M, Murchison JT, et al. Airway dimensions in COPD: Relationship with clinical variables. *Respir Med.* 2010;104:1683-90.
- García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Ferrero E, Basagaña X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax.* 2011;66:430-7.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728-35.
- Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thompson NC. Smoking and airways inflammation in patients with mild asthma. *Chest.* 2001;120:1917-22.
- Boulet LP, Lemiere C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: Clinical and radiological features, lung function, and airway inflammation. *Chest.* 2006;129:661-8.
- De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Antó JM, Künzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:32-9.
- Weiner P, Weiner M, Azgad Y, Zamir D. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. *Chest.* 1995;108:1568-71.
- Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 2006;27:964-71.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-8.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1773-7.
- Kerstjens HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J.* 1993;6:868-76.
- Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: Response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:682-8.
- Lee JH, Lee YK, Kim EK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med.* 2010;104:542-9.
- Brightling CE, McKenna S, Hardagon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:193-8.
- Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Thorax.* 2008;25:55-64.
- Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annala I, Aine T, Nieminen R, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:72-8.
- Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis E, et al. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:846-52.
- Kitagushi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med.* 2006;100:1742-52.
- Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29:906-13.
- Anderson D, MacNee W. Targeted treatment in COPD: A multi-system approach for a multi-system disease. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2009;4:321-35.
- Miravittles M. Corticosteroides inhalados en la EPOC por fenotipo en lugar de por gravedad. Argumentos a favor. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:271.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1084-91.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.

32. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:144-9.
33. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:659-64.
34. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.
36. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-84.
37. Tashkin DP. Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — a distinct phenotype? *N Engl J Med*. 2010;363:1183-4.
38. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
39. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:53-60.
40. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Respir Med*. 2004;98:318-29.
41. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiña M. The impact of COPD on hospital resources: The specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:375-81.
42. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
43. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1829-34.
44. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
45. Alfageme I, Reyes N, Merino M, Reina A, Gallego J, Lima J, et al. The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD. *Chron Respir Dis*. 2010;7:135-45.
46. Dewan NA, Raffique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: Factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000;117:662-71.
47. García-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
48. Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007;131:20-8.
49. Burge PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
50. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759-64.
51. Tumkaya M, Atis S, Ozge C, Delialiolglu N, Polat G, Kanik A. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med*. 2007;101:729-37.
52. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2011;105:588-94.
53. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J*. 1997;10:417-23.
54. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010;137:1091-7.
55. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
56. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic EJ, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: New insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007;101:1305-12.
57. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2011;105:1118-28.
58. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:1124-30.
59. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8:1333-8.
60. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán S, Agramunt M, Ballestín J, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130-7.
61. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:400-7.
62. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114-20.
63. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker of bacterial colonization in COPD. *Respir Res*. 2010;11:58.
64. Zhang M, Li Q, Zhang Y-Y, Ding X, Zhu D, Zhou X. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1487-93.
65. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:9s-19s.
66. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:356-61.
67. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
68. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:846-52.
69. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008;63:951-5.
70. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbation. *Chest*. 2010;137:326-33.
71. Abroug F, Quanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Ben Hamda K, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:990-6.
72. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2004;16:212-5.
73. Zvezdin B, Milutinov S, Kojic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009;136:329-30.
74. Takabatake N, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya JI, Igarashi A, et al. A Single nucleotide polymorphism in the CCL1 gene predicts acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:875-85.
75. Yang IA, Seeney SL, Wolter JM, Anders EM, McCormack JG, Tunnicliffe AM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes and Immunity*. 2003;4:269-74.
76. Eisen DP. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J Innate Immun*. 2010;2:114-22.
77. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;30:907-13.
78. Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: A review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:345-63.
79. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59:387-95.
80. Cote CG, Dordely LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*. 2007;131:696-704.
81. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten van Molken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
82. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
83. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, 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.
84. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
85. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoerker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:154-61.
86. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
87. Sevilla-Sánchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:244-54.
88. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-47.
89. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001;120:730-3.
90. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obst Respir Dis*. 2011;6:449-56.

91. Albert RK, Connett J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689–98.
92. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34:1066–71.
93. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11:10.
94. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: Effects on bronchial inflammation. *Adv Ther*. 2008;25:1019–30.
95. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
96. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, On behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434–40.
97. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544–9.
98. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: Change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28–33.
99. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591–7.
100. Díaz O, Villafraña C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J*. 2000;16:269–75.
101. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770–7.
102. Gelb AF, Schein M, Kuei J, Tashkin DP, Müller NL, Hogg JC, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1157–61.
103. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, Paré PD. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax*. 1994;49:473–8.
104. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med*. 2011;105:343–51.
105. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:176–9.
106. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: Does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest*. 2010;137:1116–21.
107. Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. *Respirology*. 2006;11:731–40.
108. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agustí AGN, Calverley PMA, Donner CF, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:500–5.
109. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J, Hersh C, DeMeo D, Washko G, et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airways phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:39–43.
110. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1498–505.
111. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: Role of the lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1351–7.
112. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerín L, et al. Association between markers of emphysema and more severe obstructive chronic pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:1037–42.
113. Yuan R, Hogg JC, Paré PD, Sin DD, Wong JC, Nakano Y, et al. Prediction of the rate of decline in FEV(1) in smokers using quantitative computed tomography. *Thorax*. 2009;64:944–9.
114. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest*. 2010;138:635–40.
115. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1326–34.
116. García-Río F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:506–12.
117. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772–8.
118. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, Cortopassi F, Paz-Díaz H, Celli BR, et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1275–82.
119. Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Hoults E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. *Chest*. 2007;131:1050–7.
120. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138:32–8.
121. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217–27.
122. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of Tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:948–55.
123. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:927–33.
124. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002;121:1042–50.
125. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhardt D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:742–50.
126. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martínez F, Make BJ, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:164–9.
127. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249–59.
128. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832–40.
129. Man WDC, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. 2004;59:471–6.
130. Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:214–22.
131. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*. 2008;134:255–62.
132. Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, Bredenbröker D, Martínez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*. 2011;12:18.
133. Casaburi R, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:1329–35.
134. Mohamed Hoessein FA, Zanen P, Van Ginneken B, Van Klaveren RJ, Lammers JW. Association of the transfer coefficient (Kco) with emphysema progression in male smokers. *Eur Respir J*. 2011;38:1012–8.
135. Stolk J, Versteegh MIM, Monteniñ J, Bakker ME, Grebski E, Tutic M, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J*. 2007;29:1138–43.
136. Gevenois PA, De Vuyst P, Sy M, Scillia P, Chaminade L, De Maertelaer V, et al. Pulmonary emphysema: quantitative CT during expiration. *Radiology*. 1996;199:825–9.
137. Gevenois PA, De Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:653–7.
138. Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT, Knudson DE, Rehm K, Habib MP, et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest*. 1991;99:1357–66.
139. Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E, Takeshita K, Ito Y, Mastubara H, et al. Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1264–73.
140. García Río F, Lores V, Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Suppl 3:8–14.
141. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:180–4.
142. Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1395–9.
143. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: Una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 5:27–34.
144. Lopez-Campos JL. Estrategias de tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una propuesta de sistematización. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:617–20.
145. Grupo de Trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379–81.
146. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: Towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1254–62.
147. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:932–7.

148. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional Classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761–7.
149. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini F, Meoni E, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respir Med*. 2008;102:367–76.
150. Snoeck-Stroband JB, Laperre TS, Gosman MME, Boezen HM, Timens W, ten Hacken NHT, et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: Inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J*. 2008;31:70–7.
151. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34:812–8.
152. Roy K, Smith J, Kolsum U, Borrill Z, Vestbo J, Singh D. COPD phenotype description using principal components analysis. *Respir Res*. 2009;10:41.
153. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Lablond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: A novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010;36:531–9.
154. Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ, Criner GJ, Hoffmann EA, Martinez FJ, et al. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: An exploratory investigation. *Respir Res*. 2010;11:30.
155. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NH, Lee JH, et al. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1481–8.
156. Márquez-Martín E, Cejudo Ramos P, López-Campos LL, Serrano Gotarredona MP, Navarro Herrero S, Tallón Aguilar R, et al. Components of physical capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with phenotypic expression. *Int J Chron Obst Pulm Dis*. 2011;6:105–12.