

P15. En los pacientes con EPOC, ¿se deben usar los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast) para prevenir las exacerbaciones?

P16. En los pacientes con EPOC estable, ¿se recomienda el uso de antibióticos orales para prevenir las exacerbaciones?

P17. En los pacientes con EPOC, ¿se recomienda el uso de antibióticos en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones?

P18. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda realizar tratamientos de deshabitación tabáquica en un contexto de agudización de la EPOC respecto al tratamiento habitual?

P19. En los pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda administrar corticoides por vía intravenosa frente a corticoides por vía oral para el tratamiento de las exacerbaciones?

P20. En los pacientes con un episodio de exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la hospitalización a domicilio como alternativa a la atención convencional?

P21. En los pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la rehabilitación pulmonar temprana frente a la atención habitual?

P22. En los pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda el uso de la ventilación no invasiva frente a la atención habitual?

## Bibliografía

- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol. 2012;48:86-98.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2009;374:721-32.
- Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2012; 48 Supl 1:2-58.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001r;163:1256-76.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la atención primaria a la especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010.
- Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:417-26.
- 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.
- Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009;45 Supl 5:27-34.
- Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). Arch Bronconeumol. 2011;47:379-81.
- 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.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2013;49:261-7.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008;336:1170-3.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidenced—indirectness. J Clin Epidemiol. 2011;64:1303-10.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. Med Clin (Barc). 2013;140:366-73.

## DEFINICIÓN, ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y FENOTIPOS DE LA EPOC

Puntos clave:

- La EPOC es una enfermedad respiratoria crónica, compleja y heterogénea.
- El principal factor etiológico es el tabaco.
- La identificación de fenotipos clínicos permite un tratamiento más personalizado.

### Definición

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.

La limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La EPOC suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración. La EPOC se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes.

La espirometría no puede considerarse diagnóstica por sí sola, sino que debe utilizarse como prueba de confirmación ante la sospecha diagnóstica en un paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos y es o ha sido fumador. En casos menos frecuentes podemos obtener una historia de exposición a otros agentes tóxicos inhalados en el hogar o en el lugar de trabajo.

### Etiología de la EPOC

#### Consumo de tabaco

Desde la década de 1950 se conoce que el tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de EPOC<sup>1,2</sup>. Su relación causal se ha establecido a través de numerosos estudios prospectivos de cohortes, entre ellos el del British Medical Research Council<sup>3</sup> y del Framingham Heart Study Offspring<sup>4</sup>.

En estudios de cohortes prospectivos se estima que el riesgo absoluto de desarrollar EPOC entre fumadores es 9 o 10 veces superior que entre no fumadores<sup>5,6</sup>. Aun así, solo el 50% de fumadores desarrollarán a lo largo de su vida una EPOC diagnosticada mediante espirometría. Además, se ha demostrado que el riesgo es proporcional al consumo acumulado de tabaco, de tal forma que el riesgo pasa del 26% en los fumadores de 15-30 paquetes al año, al 51% en los fumadores de más de 30 paquetes al año<sup>7</sup>.

El consumo de tabaco está muy extendido tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo. En España, según los datos del Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2015<sup>8</sup>, el 24,0% de la población mayor de 15 años fuma; el 3,1% lo hace ocasionalmente y el 19,6% se declara exfumador (ha dejado de fumar hace al menos un año). Por sexo, el porcentaje de fumadores diarios fue del 27,9% en varones y del 20,2% en mujeres. La prevalencia de fumadores entre los jóvenes de 15 a 24 años es de 21,7%, sin observar diferencias entre varones (22,5%) y mujeres (21%). En el grupo de edad entre 25 y 54 años, la población de varones fumadores supera el 30% y la de mujeres oscila entre el 28 y el 30%. En cuanto al consumo de los fumadores diarios, el 28,7% consume entre 1 y 9 cigarrillos/día, el 35,8% fuma entre 10 y 19 y el 35,5% consume más de 20 cigarrillos al día.

#### Tabaquismo pasivo

Una proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras<sup>9</sup>, el tabaquismo

pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. El tabaquismo pasivo, también llamado humo ambiental de tabaco, es la inhalación involuntaria del humo de otra persona que fuma tabaco. Aunque se produzcan riesgos de salud inferiores a los del tabaquismo activo, obviamente, estos no solo son evitables, sino involuntarios.

Diversos estudios observacionales han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC<sup>10-13</sup>. El estudio más definitivo que relaciona tabaquismo pasivo con EPOC se ha realizado en Guanzhou, China<sup>12</sup>. Se trata de un estudio en más de 6.000 participantes no fumadores. La mayoría (un 89,6%) eran mujeres y la media de edad fue de 61 años<sup>12</sup>. Más de la mitad de los participantes afirmó ser fumador pasivo, y la duración del tabaquismo pasivo resultó directamente relacionada con el riesgo de EPOC<sup>12</sup>.

Un estudio hecho en España que evaluó la repercusión que tiene la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes<sup>14</sup> concluyó que los parámetros espirométricos son significativamente inferiores entre los niños con algún progenitor fumador y es mayor el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre los parámetros relacionados con la vía aérea distal.

Según datos del Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de 2015<sup>8</sup>, la exposición al humo de tabaco se redujo drásticamente en el trabajo (2,6%), en los lugares y transportes públicos cerrados (2,4%) y la más frecuente (17,8%) fue la exposición en el hogar. Un dato destacable encontrado en el segundo estudio nacional de tabaquismo pasivo en España (coordinado y desarrollado desde SEPAR) es el elevado porcentaje de niños menores de 13 años expuestos al humo ambiental de tabaco en el hogar, que llegó hasta el 39,2%<sup>15</sup>.

#### Quema de combustible biomasa

A nivel mundial, aproximadamente el 50% de todas las casas y el 90% de las casas rurales usan el combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, otras materias vegetales y el estiércol) como su fuente principal de energía doméstica<sup>9</sup>.

En diversas revisiones sistemáticas se ha identificado la biomasa y otros combustibles para uso en calefacción o en cocina en países en vías de desarrollo como factor de riesgo de EPOC en áreas rurales<sup>9,16-19</sup>. Un ejemplo de estos resultados es la revisión sistemática que analiza 15 estudios epidemiológicos (11 transversales y 4 casos y controles), y estima en las personas expuestas a la biomasa un riesgo de desarrollar EPOC más elevado que en los no expuestos (*odds ratio* = 2,44; intervalo de confianza del 95%, 1,90-3,33), tanto en varones como en mujeres, en pacientes con EPOC, fumadores y no fumadores<sup>17</sup>.

En España se ha documentado un riesgo aumentado de ingreso por EPOC en mujeres que habían estado expuestas de forma significativa en su infancia y juventud al humo de leña o de carbón. Este riesgo fue independiente del tabaquismo<sup>20</sup>. En un estudio reciente en Galicia, hasta un 24% de los pacientes con EPOC tenían como factor etiológico la exposición a humo de biomasa<sup>21</sup>. Los antecedentes de exposición a humo de leña o carbón deben interrogarse, en particular en personas con obstrucción crónica al flujo aéreo, no fumadoras o con escasa exposición al tabaco.

### Factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC

#### Contaminación atmosférica

Las revisiones recientes concluyen que los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC son cada vez mejor identificados, e incluyen también muchas otras exposiciones ambientales, como la exposición ocupacional o ambiental al polvo y humos, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo<sup>9,22</sup>. Los contaminantes específicos estudiados en relación con la EPOC son el ozono, las partículas en suspensión (PM), el monóxido de carbono (CO), el dióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) y otros gases<sup>9</sup>. La alta contaminación atmos-

férica, sobre todo asociada al tráfico rodado, es un factor desencadenante de exacerbaciones de la EPOC en individuos susceptibles<sup>23</sup>.

Existen controversias respecto a la contaminación atmosférica como causa directa de EPOC<sup>9</sup> y se considera que es cuantitativamente mínima. Un estudio reciente relaciona la exposición a largo plazo a niveles bajos de contaminación atmosférica y el aumento de riesgo de desarrollar EPOC grave; esta asociación se mantuvo significativa al tener en cuenta otros factores, como el tabaquismo<sup>23</sup>.

Hay varios indicadores multicomponente de la calidad del aire que respiramos, que combinan según pesos variables las partículas PM con los diferentes gases y actualmente se puede realizar una monitorización continua a tiempo real y en muchos casos a pequeña escala geográfica<sup>24</sup>, lo que permite alertar a individuos EPOC susceptibles, al igual que ocurre con los mapas de dispersión polínica en el asma y la rinitis.

#### Exposición ocupacional

Diversos estudios de cohortes de trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia a un mayor riesgo de EPOC, incluso después de tener en cuenta los factores confusores como el tabaco<sup>9,25</sup>. Aquellos individuos con EPOC que están expuestos en su lugar de trabajo a polvos minerales o de todo tipo, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC comparados con los que no tienen una exposición profesional significativa<sup>26</sup>. Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y adoptar medidas preventivas en el lugar de trabajo siempre que sea posible.

#### Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar se asocia a EPOC. En un estudio realizado en China en 8.784 personas mayores de 50 años, los pacientes con radiografías de tórax que evidenciaban haber tenido una tuberculosis pulmonar presentaron un incremento de la obstrucción al flujo aéreo, independientemente de ser fumador, estar expuesto a biomasa o tener antecedentes de asma<sup>27</sup>. En el estudio epidemiológico de EPOC en América Latina (PLATINO), el antecedente de tuberculosis se asociaba con un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una EPOC, de forma independiente a otros factores de riesgo, en particular el tabaquismo<sup>28</sup>.

#### Factores genéticos

El enfisema hereditario debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina es el principal ejemplo de un factor genético. El déficit congénito de alfa-1-antitripsina predispone a una destrucción y pérdida acelerada de parénquima pulmonar y al desarrollo de enfisema. Es una enfermedad autosómica de expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática<sup>29-31</sup>. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los enfisemas. Es importante el diagnóstico precoz por tener un tratamiento específico con la infusión intravenosa de alfa-1-antitripsina procedente de plasma de donantes en los casos que cumplan los estrictos criterios de tratamiento establecidos por las normativas nacionales e internacionales<sup>32</sup>. Todo paciente con EPOC debe tener al menos una determinación de sus concentraciones plasmáticas de alfa-1-antitripsina para descartar esta deficiencia<sup>33</sup>.

#### Otros factores

Otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones respiratorias repetidas del niño o el adulto en edades tempranas y los factores socioeconómicos<sup>34</sup>. La mayoría de estos factores asociados con el desarrollo de EPOC no pueden ser modificados.

En general, la prevalencia de EPOC aumenta con la edad y es más frecuente en los varones, aunque este hecho parece estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se

ha expuesto el individuo a lo largo de la vida que con la edad o el sexo<sup>34</sup>. Sin embargo, nuevos estudios con espirometría realizados en África han obtenido resultados paradójicos, como una mayor prevalencia de limitación al flujo aéreo en jóvenes que en ancianos, y también en mujeres adultas, en relación con la exposición acumulada al humo de biomasa para cocinar y calentar chozas mal ventiladas en áreas rurales<sup>35,36</sup>. El papel de los antecedentes familiares es una mezcla de factores genéticos y ambientales.

En las clases sociales más desfavorecidas hay un mayor número de factores que se asocian al desarrollo de la enfermedad: mayor consumo de alcohol y tabaco, peores condiciones de las viviendas, infecciones frecuentes en la infancia y menos recursos sanitarios<sup>34</sup>.

## Fenotipos clínicos de la EPOC

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea y por ello no es posible describirla utilizando solo el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC<sup>37</sup>. Un grupo de expertos internacional ha definido el fenotipo clínico de la EPOC como “aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)”<sup>37</sup>. Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos<sup>37,38</sup>.

Los estudios existentes sobre fenotipificación de la EPOC han identificado diversos fenotipos clínicos<sup>39</sup>. La guía GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:

1. No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
2. EPOC-asma (ACO del inglés *asthma-COPD overlap*).
3. Agudizador con enfisema.
4. Agudizador con bronquitis crónica.

Se han propuesto otros posibles fenotipos como el declinador rápido<sup>40</sup>, las bronquiectasias<sup>41,42</sup> o el sistémico<sup>43</sup>, pero su trascendencia a la hora de dirigir el tratamiento no está establecida, u otros que por su escasa prevalencia (déficit de alfa-1-antitripsina)<sup>32</sup> no se consideran de forma específica en esta guía.

La importancia de establecer estos fenotipos es que el tratamiento se dirigirá según las características propias de cada paciente, en lo que constituye un enfoque personalizado del tratamiento farmacológico y de rehabilitación<sup>38,44</sup>. Las denominaciones de ACO, enfisema y bronquitis crónica se basan en las manifestaciones clínicas predominantes y el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Cualquiera de estos tres tipos de pacientes puede ser un agudizador, de manera que estas características se combinan para formar los cuatro fenotipos clínicos con tratamiento diferenciado: ACO, fenotipo agudizador con bronquitis crónica, fenotipo agudizador con enfisema y fenotipo no agudizador<sup>45</sup>.

### Definición de fenotipo agudizador

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones moderadas, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o una grave, que precise ingreso hospitalario<sup>46</sup>. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos en que no hayan recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico o una recaída<sup>47</sup>.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica y se ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración

del paciente sobre su historial de agudizaciones es fiable<sup>48</sup>. El fenotipo agudizador subraya la importancia de preguntar por la historia de agudizaciones en la entrevista clínica. Los pacientes con fenotipo agudizador son pacientes con mayor riesgo de hospitalización y aquellos con agudizaciones graves, de mortalidad; debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos es importante diferenciar los que tienen un fenotipo enfisematoso o bronquítico crónico.

### Definición de fenotipo mixto de solapamiento asma-EPOC

## P1. ¿Cómo debemos diagnosticar el solapamiento asma-EPOC (ACO)?

### Concepto y definición

El asma y la EPOC son dos enfermedades respiratorias crónicas diferentes en su etiopatogenia, fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento<sup>49</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica es relativamente frecuente encontrar pacientes con características comunes<sup>50</sup>. Se desconoce si esta superposición obedece a la mera coincidencia de dos enfermedades prevalentes o si, por el contrario, subyace algún elemento patogénico común. Estudios longitudinales reconocen al asma infantil como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC, especialmente cuando coincide con el consumo de tabaco<sup>51</sup>. Sin embargo, en pacientes con EPOC bien caracterizada y sin antecedentes de asma previa, también se han identificado más de 100 genes que habitualmente codifican una señal inmunoinflamatoria Th2 (*T helper-2*) y que se han vinculado con una mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia periférica y mejor respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)<sup>52</sup>. A pesar de estos hallazgos, todavía no existe suficiente evidencia para justificar un origen común, por lo que la denominación que mejor describe la situación de este grupo de pacientes es la de solapamiento asma-EPOC o ACO (*asthma-COPD overlap*). Por consiguiente, el grupo de pacientes con ACO englobaría tanto a los asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción persistente al flujo aéreo, como a los que presentan EPOC con características de asma<sup>53</sup>.

En líneas generales, este grupo de enfermos con ACO presentan más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones que los pacientes con EPOC, aunque mejor supervivencia (en los pacientes tratados con GCI)<sup>54-58</sup>. La respuesta al tratamiento con GCI en ACO también se ha mostrado intermedia entre la corticosisibilidad de los fenotipos asmáticos Th2 alto y la corticorresistencia de gran parte de los fenotipos de EPOC<sup>59</sup>. Las diferencias en los desenlaces clínicos y en la respuesta al tratamiento del ACO respecto al asma y a la EPOC aconsejan un abordaje diferencial.

El documento de consenso GesEPOC-GEMA<sup>96</sup> define el ACO como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma. Esta definición engloba la necesaria coincidencia de tres aspectos básicos: a) limitación al flujo aéreo persistente en el tiempo, esencial para confirmar la existencia de una obstrucción fija que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento; b) historia acumulada de tabaquismo (actual o pasado) como principal factor de riesgo, y c) características propias del asma, entre las que se incluyen manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.

### Epidemiología

La prevalencia de ACO en la población general oscila entre el 1,6 y el 4,5%<sup>53,57-60</sup>; en los pacientes con EPOC, entre el 12,1 y el 55,2%<sup>53,58-61</sup>, y en pacientes con asma, entre el 13,3 y el 61%<sup>57,62,63</sup>. Estas amplias variaciones están relacionadas con el tipo de población analizada (análisis de bases de datos o estudios clínicos), los diferentes criterios empleados para la identificación de ACO y la definición de asma y de EPOC. Así, su prevalencia puede superar el 50% en los estudios retros-

pectivos que analizaron bases de datos y donde el único criterio diagnóstico de ACO en un paciente con EPOC, fue el haber sido diagnosticado previamente de asma.

En un metaanálisis publicado recientemente<sup>64</sup> que incluyó 19 estudios, la prevalencia de ACO entre los pacientes diagnosticados de EPOC fue del 27% en estudios poblacionales y del 28% en estudios de pacientes hospitalarios. En otros trabajos recientes oscila entre el 11 y el 25% dependiendo de la definición<sup>53,65,66</sup>. En España los resultados del reciente estudio CHAIN, que incluyó a 831 pacientes con EPOC

procedentes de 36 hospitales universitarios, mostraron una prevalencia de ACO (utilizando criterios específicos mayores y menores modificados de GesEPOC) del 15%<sup>61</sup>. Otros dos estudios observacionales efectuados en poblaciones españolas de 3.125 y 331 pacientes con EPOC constataron prevalencias del 15,9%<sup>67</sup> y del 12,1%<sup>66</sup>, respectivamente. Estos resultados son similares a los del estudio "COPDGene", que fue del 13%<sup>55</sup> y a los de MAJORICA (cohorte poblacional de Baleares), del 18,3%<sup>68</sup>. En la tabla 1 se muestran los resultados de los principales estudios que han evaluado la prevalencia de ACO<sup>21,56,57,60,61,66-76</sup>.

**Tabla 1**

Prevalencia de solapamiento asma-EPOC según criterios diagnósticos

	País	Prevalencia	Criterio diagnóstico
<i>Estudios de base poblacional</i>			
De Marco et al <sup>60</sup> (2013)	Italia	1,6% (20-44 años) 2,1% (45-64 años) 4,5% (65-84 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Van Boven et al <sup>68</sup> (2016)	España	5,5 por 1.000 habitantes (≥ 18 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Rhee et al <sup>69</sup> (2013)	Corea	54,54%	Diagnóstico de EPOC y asma
Marsh et al <sup>70</sup> (2008)	Estados Unidos	55%	Combinación de bronquitis crónica, enfisema y asma, con y sin reversibilidad incompleta de la obstrucción al flujo aéreo
Miravittles et al <sup>57</sup> (2013)	España	17,4%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Soriano et al <sup>71</sup> (2003)	Estados Unidos y Reino Unido	52%	Diagnóstico de EPOC y asma
<i>Estudios de grupos seleccionados de pacientes</i>			
Cosio et al <sup>61</sup> (2016)	España	15%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma o respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Miravittles et al <sup>72</sup> (2014)	España	5%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o eosinofilia en esputo) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Golpe et al <sup>21</sup> (2014)	España	21,3% (EPOC con exposición biomasa) 5% (EPOC con exposición tabáquica)	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o FE <sub>NO</sub> > 40 ppb) o 2 criterios menores (IgE > 100 UI o historia de atopia o 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml)
Kiljander et al <sup>73</sup> (2015)	Finlandia	27,4%	Adultos con diagnóstico de asma y tabaquismo (≥10 paquetes/año) que tuvieran FEV <sub>1</sub> /FVC tras broncodilatador ≤ 0,70
Izquierdo-Alonso et al <sup>66</sup> (2013)	España	12,1%	Adultos con diagnóstico de EPOC, con KCO > 80%, ausencia de enfisema en pruebas de imagen y antecedente de asma antes de los 40 años
Miravittles et al <sup>67</sup> (2015)	España	15,9%	Adultos con EPOC y diagnóstico previo de asma
Menezes et al <sup>56</sup> (2014)	Latinoamérica	11,6%	FEV <sub>1</sub> /FVC posbroncodilatador < 0,7 y asma (sibilantes en los 12 últimos meses más respuesta broncodilatadora FEV <sub>1</sub> o FVC de 200 ml y 12% o diagnóstico médico de asma)
Louie et al <sup>74</sup> (2013)	Estados Unidos	15,8% en consulta de neumología 24,3% en consulta de asma	Asma con una reversibilidad parcial de la obstrucción al flujo aéreo, con y sin enfisema o DLCO < 80% o EPOC con enfisema con obstrucción al flujo aéreo reversible o parcialmente reversible, con o sin exposición a alérgenos o disminución de DLCO
Hardin et al <sup>75</sup> (2011)	Estados Unidos	13%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Koblizek et al <sup>76</sup> (2017)	Centro y este de Europa	6,90%	Pacientes con EPOC y asma diagnosticada antes de los 40 años o con una prueba broncodilatadora positiva más atopi

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FE<sub>NO</sub>: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IgE: inmunoglobulina E; KCO: coeficiente de transferencia de CO.



En definitiva, si bien la prevalencia de ACO varía ampliamente según la fuente considerada y el criterio utilizado para definirlo, se podría establecer entre el 1,6 y el 4,5% de la población general adulta y entre un 15 a un 25% de la población adulta con obstrucción crónica del flujo aéreo.

**Confirmación diagnóstica**

El diagnóstico se confirmará según la siguiente evaluación secuencial (fig. 1):

1. Presencia de limitación crónica al flujo aéreo persistente (FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada tras broncodilatación < 70%) en un paciente ≥ 35 años, fumador o exfumador con una historia tabáquica de al menos 10 paquetes-año<sup>77</sup>. En pacientes con diagnóstico reciente se reevaluará este criterio tras tratamiento con agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y GCI y un seguimiento de al menos 6 meses; en algunos casos es recomendable efectuar además una pauta corta (15 días) de glucocorticoides orales (GCO). La reversión de la obstrucción espirométrica tras dichos tratamientos descartará el diagnóstico de ACO en favor del de asma.

2. Diagnóstico de asma actual<sup>78</sup>. Se deben incluir: a) antecedentes o síntomas de sospecha clínica: antecedentes familiares de asma, antecedentes personales de asma durante la infancia o antecedentes personales de atopia (sensibilización a determinados alérgenos), con síntomas respiratorios (sibilantes, tos, opresión torácica) de curso variable, en ocasiones en forma de crisis de disnea de intensidad también variable, o inflamación de la vía aérea superior (rinosinusitis con o sin poliposis nasal), y b) confirmación diagnóstica objetiva, por reversibilidad de la obstrucción de los flujos espirométricos mediante espirometría o una prueba broncodilatadora (PBD) positiva (≥ 12% y ≥ 200 ml), o una variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo ≥ 20% o una fracción exhalada de óxido nítrico ≥ 50 ppb.

3. En el caso de que no se pueda establecer el diagnóstico de asma, se confirmará el diagnóstico de ACO ante la presencia de una PBD muy positiva (≥ 15% y ≥ 400 ml) o bien ante la presencia de eosinofilia en sangre (≥ 300 eosinófilos/μl), o ambas. Estas características, si bien no son diagnósticas de asma por sí mismas, orientan hacia la existen-

cia de un patrón inflamatorio Th2 alto que, en un paciente fumador con obstrucción crónica del flujo aéreo, permite su clasificación bajo el mismo término de ACO.

De este modo, el concepto de ACO englobaría a los pacientes con un verdadero solapamiento de asma y EPOC, ya que comparten ambos diagnósticos, más aquellos pacientes con una EPOC con rasgos asmáticos definidos por un componente inflamatorio eosinofílico y/o una gran reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo<sup>79</sup>.

**Tratamiento**

Los objetivos del tratamiento coinciden con los del asma y los de la EPOC por separado: prevenir las exacerbaciones, alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial.

Los GCI constituyen el tratamiento de elección para el asma<sup>78</sup>, y los pacientes con EPOC y expresión de Th2 alta responden a este tratamiento<sup>52</sup>. Por lo tanto, todos los pacientes de alto riesgo con ACO recibirán GCI. En pacientes con EPOC se ha observado un incremento notable del riesgo de presentar neumonía con el uso de GCI, particularmente con dosis elevadas<sup>80</sup>. En el paciente con ACO se desconoce si el riesgo es similar, por lo que parece razonable asumir que la dosis administrada deba ser la mínima clínicamente eficaz. Por otra parte, la monoterapia con un LABA está contraindicada en el asma y la monoterapia con GCI, en la EPOC. Por todo ello, el tratamiento inicial de ACO será una combinación de GCI/LABA. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado su eficacia en este contexto<sup>81,82</sup> y ninguno ha comparado las diferentes combinaciones entre sí. En consecuencia, no es posible establecer una recomendación sobre cuál es la combinación de elección.

El tiotropio reduce las exacerbaciones de la EPOC<sup>83</sup> y del asma en los pacientes insuficientemente controlados con una combinación de GCI/LABA<sup>84</sup>. Por otra parte, ha demostrado mejorar la función pulmonar en asmáticos en quienes persiste una obstrucción bronquial a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, aunque el impacto sobre los síntomas y sobre la calidad de vida no parece clínicamente relevante<sup>84</sup>. En consecuencia, se considerará la adición de tiotropio a una combinación de GCI/LABA si persisten exacerbaciones y/o síntomas relevantes. No hay experiencia en asma con otros LAMA (agentes antimuscarínicos de acción prolongada) —como aclidinio, umeclidinio o glicopirronio— que son eficaces en pacientes con EPOC.

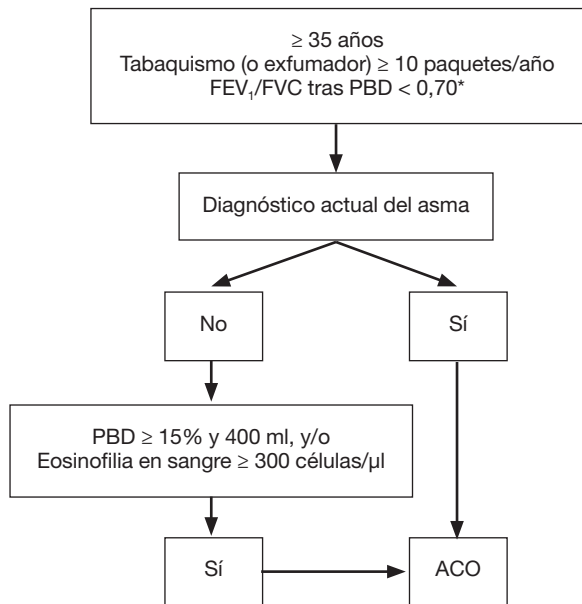
Asimismo, se deberá considerar, siempre que estén indicados, el uso de otros tratamientos complementarios como la cesación del tabaquismo, la rehabilitación pulmonar, los antiinflamatorios nasales o la oxigenoterapia.

Por el momento no existe evidencia sólida para recomendar el uso de fármacos biológicos en el tratamiento del ACO, aunque su empleo esté recomendado en algunos casos de asma grave. No obstante, algunos estudios han mostrado resultados prometedores con algunos de ellos<sup>85-87</sup>.

**Definición de fenotipo agudizador con enfisema**

El enfisema se define como la afección de los pulmones caracterizada por un aumento de tamaño de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal y que se acompaña de cambios destructivos en sus paredes. Debido a que el concepto de enfisema es anatómico, el diagnóstico de fenotipo enfisema es un diagnóstico clínico, radiológico y funcional que expresa la probabilidad de que los síntomas y signos del paciente puedan adscribirse a un estado morfológico de enfisema.

El fenotipo enfisema incluye a los pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Los pacientes con fenotipo enfisema tienen tendencia a presentar un índice de masa corporal reducido. No debe confundirse el diagnóstico de fenotipo enfisema con la presencia de enfisema pulmonar. Los signos de enfisema pueden encontrarse en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC.



**Figura 1** Confirmación diagnóstica de ACO. ACO: solapamiento asma y EPOC; GCI: glucocorticoides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LABA: agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada; PBD: prueba broncodilatadora. \*Mantenida tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos, además, tras ciclo de glucocorticoides orales (15 días). Reproducido con permiso de la European Respiratory Society ©: Eur Respir J 2017;49:1700068. DOI: 10.1183/13993003.00068-2017.

Este fenotipo de la EPOC se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación<sup>88,89</sup>, por la detección 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 (capacidad de difusión de monóxido de carbono/volumen alveolar) ajustado para la hemoglobina<sup>90</sup>. La realización de una tomografía computarizada (TC) de tórax será necesaria cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento quirúrgico o si presentan agudizaciones frecuentes<sup>91</sup>.

El fenotipo enfisema suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero es posible que pacientes con enfisema sean también agudizadores, en especial los que presentan formas más graves de la enfermedad<sup>91</sup>. El enfisema grave, al ser predictor de un mayor descenso anual del FEV<sub>1</sub>, también se asocia a un mal pronóstico<sup>92</sup>.

#### Definición de fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Para identificar la bronquitis crónica preguntaremos por la presencia de tos con expectoración al menos tres meses al año en dos años consecutivos<sup>93</sup>. En el caso del paciente con fenotipo agudizador con bronquitis crónica debemos realizar una TC de alta resolución (TACAR) para comprobar si el paciente tiene bronquiectasias<sup>42</sup> y también cultivos de esputo en fase estable, en especial si la expectoración es amarillenta u oscura<sup>94</sup>. En caso de positividad repetida se considerará que el paciente tiene una infección bronquial crónica<sup>95</sup>.

#### Definición del fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización moderada el año previo. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador.

#### Bibliografía

- Oswald NC, Medvei VC. Chronic bronchitis: the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269:843-44.
- Anderson D, Ferris BG Jr. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:787-94.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.
- Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
- 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.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015 [consultado 12-4-2017]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*. 2009;374:733-43.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 Suppl 2:52-70.
- Larsson ML, Loit HM, Meren M, Pölluste J, Magnusson A, Larsson K, et al. Passive smoking and respiratory symptoms in the FinES Study. *Eur Respir J*. 2003;21:672-6.
- Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-7.
- Ho SY, Lam TH, Chung SF, Lam TP. Cross-sectional and prospective associations between passive smoking and respiratory symptoms at the workplace. *Ann Epidemiol*. 2007;17:126-31.
- González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:81-5.
- Jiménez-Ruiz CA, Miranda JA, Hurt RD, Pinedo AR, Reina SS, Valero FC. Study of the impact of laws regulating tobacco consumption on the prevalence of passive smoking in Spain. *Eur J Public Health*. 2008;18:622-5.
- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G, Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass. Expo-

- sure biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:577.
- Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a meta-analysis. *Chest*. 2010;138:20-31.
  - Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, Smith WC, Ayres JG. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:221-8.
  - Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66:232-9.
  - Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27:542-6.
  - Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:318-24.
  - Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718.
  - Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Kettel M, Loft S, Sørensen M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:455-61.
  - EURAD [consultado 18-4-2017]. Disponible en: <http://www.eurad.unikoeln.de/>.
  - Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Environ Health*. 2007;22:195-212.
  - Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008;134:1237-43.
  - Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Smoking and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010;137:593-600.
  - Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2006;30:1180-5.
  - 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.
  - Stone H, Pye A, Stockley RA. Disease associations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2014; 108:338-43.
  - Kohnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
  - Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:185-92.
  - Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35:960-8.
  - Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
  - Van Gemert F, Kirenga B, Chavannes N, Kanya M, Luzige S, Musinguzi P, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda (FRESH AIR Uganda): a prospective cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e44-51.
  - Salvi S. The silent epidemic of COPD in Africa. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e6-7.
  - 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.
  - Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379-81.
  - Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:86-98.
  - 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:332-8.
  - Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agustí AG, Calverley PM, 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.
  - Martínez-García F, Soler-Cataluña JJ, Donat Y, Catalán P, Agramunt M, Ballester V, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest*. 2011;140:1130-7.
  - 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.
  - Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Supl 5:27-34.
  - Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De-Torres JP, et al; CHAIN study. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
  - Hurst JR, Vestbo J, Anzeto 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.
  - Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011;6:7-12.

48. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:501-7.
49. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
50. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241-9.
51. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:42-8.
52. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:758-66.
53. Barrecheuren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74-9.
54. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-8.
55. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, De Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016;11:e0160770.
56. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145:297-304.
57. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013;107:1053-60.
58. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1358-65.
59. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med*. 2016;110:1-11.
60. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985.
61. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149:45-52.
62. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma*. 2011;48:279-85.
63. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134:14-9.
64. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065.
65. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
66. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-GonzálezMoro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107:724-31.
67. Miravittles M, Barrecheuren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. *Int J Tub Lung Dis*. 2015;19:992-8.
68. Van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. *Chest*. 2016;149:1011-20.
69. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD*. 2014;11:163-70.
70. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63:761-7.
71. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474-81.
72. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:120.
73. Kiljander T, Helin T, Venho K, Lehtimäki L. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15047.
74. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Aadalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:197-219.
75. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al; COPD-Gene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.
76. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe—the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017;49:1601446.
77. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
78. GEMA<sup>4.0</sup>. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015;51 Supl 1:2-54.
79. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD (GesEPOC) and asthma (GEMA) guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49:1700068.
80. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68:1029-36.
81. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al; KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:23-30.
82. Ishiura Y, Fujimura M, Shiba Y, Ohkura N, Hara J, Kasahara K. A comparison of the efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in asthma-COPD overlap syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:28-33.
83. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
84. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198-207.
85. Brightling CE, Bleeker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:891-901.
86. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38:253-6.
87. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151:78-89.
88. 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.
89. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2015;109:785-802.
90. 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.
91. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
92. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:44-52.
93. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-8.
94. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, De la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:58.
95. Marín A, Monsó E, García-Nuñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295-302.
96. Miravittles M, Álvarez-Gutiérrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;1:49(5).

## COMORBILIDADES EN LA EPOC

### P2. ¿Qué comorbilidades deben evaluarse en el paciente con EPOC? Pluripatología y multimorbilidad en la EPOC

#### Puntos clave:

- Los pacientes con EPOC presentan mayor frecuencia de comorbilidades que la población general sin EPOC.
- La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad de mayor relevancia en la EPOC.
- Se debe tener en cuenta la presencia de comorbilidades para el tratamiento y para realizar una atención integral al paciente.

#### Introducción

Los pacientes con EPOC presentan más frecuentemente que la población general otras enfermedades asociadas, conocidas como co-