



Artículo especial

Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC

Juan José Soler-Cataluña^{a,*}, Borja Cosío^b, José Luis Izquierdo^c, José Luis López-Campos^d, José M. Marín^e, Ramón Agüero^f, Adolfo Baloira^g, Santiago Carrizo^e, Cristóbal Esteban^h, Juan B. Galdizⁱ, M. Cruz González^j, Marc Miravittles^k, Eduard Monsó^l, Teodoro Montemayor^m, Josep Moreraⁿ, Francisco Ortega^d, Germán Peces-Barba^o, Luis Puente^p, José Miguel Rodríguez^p, Ernest Sala^b, Jaume Sauleda^b, Joan B. Soriano^q y José Luis Viejo^r

^a Hospital General de Requena, Requena, Valencia, España

^b Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^d Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^f Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^g Hospital de Montecelo, Pontevedra, España

^h Hospital de Galdakao-Usansolo, Bilbao, España

ⁱ Hospital de Cruces, Bilbao, España

^j Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^k Hospital Clínic, Barcelona, España

^l Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^m Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

ⁿ Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^o Fundación Jiménez Díaz CIBERES, Madrid, España

^p Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^q Fundación Caubet-CIMERA, Bunyola, Mallorca, España

^r Hospital General Yagüe, Burgos, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2011

Aceptado el 7 de diciembre de 2011

On-line el 15 de febrero de 2012

Palabras clave:

Asma

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad respiratoria

Diagnóstico

Tratamiento

Fenotipo

RESUMEN

Introducción: Aunque asma y EPOC son enfermedades distintas, muchos pacientes comparten características de ambas entidades. Estos casos pueden tener una evolución y una respuesta al tratamiento diferente. Sin embargo, la evidencia disponible es escasa, y es necesario valorar si representan un fenotipo diferencial y aportar recomendaciones sobre su diagnóstico y tratamiento, además de identificar posibles lagunas de conocimiento.

Método: Consenso nacional de expertos en EPOC en dos etapas: 1) Se establecieron los bloques temáticos a tratar y se elaboró una primera propuesta de aseveraciones, mediante una reunión presencial con metodología de «tormenta de ideas» estructurada. 2) Se realizaron dos rondas de consenso vía correo electrónico, utilizando una escala tipo Likert.

Resultados: Se consensua la existencia de un fenotipo clínico diferencial denominado «fenotipo mixto EPOC-asma», cuyo diagnóstico se realizará si se cumplen 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores (criterios mayores: prueba broncodilatadora muy positiva [aumento del FEV₁ ≥ 15% y ≥ 400 ml], eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma; criterios menores: IgE total elevada, antecedentes personales de atopia y prueba broncodilatadora positiva [aumento del FEV₁ ≥ 12% y ≥ 200 ml] en dos o más ocasiones). Se recomienda el uso precoz de corticoides inhalados (CI) ajustados individualmente, ser cautos con la retirada brusca de CI y, en casos graves, valorar el uso de la triple terapia. Finalmente, queda patente la falta de estudios específicos sobre la historia natural y el tratamiento de estos pacientes.

Conclusiones: Es preciso profundizar en el conocimiento de este fenotipo para establecer pautas y recomendaciones adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjoler@telefonica.net (J.J. Soler-Cataluña).

Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD-Asthma in COPD

A B S T R A C T

Keywords:

Asthma
Chronic obstructive pulmonary disease
Respiratory disease
Diagnosis
Treatment
Phenotype

Introduction: Although asthma and COPD are different pathologies, many patients share characteristics from both entities. These cases can have different evolutions and responses to treatment. Nevertheless, the evidence available is limited, and it is necessary to evaluate whether they represent a differential phenotype and provide recommendations about diagnosis and treatment, in addition to identifying possible gaps in our understanding of asthma and COPD.

Methods: A nation-wide consensus of experts in COPD in two stages: 1) during an initial meeting, the topics to be dealt with were established and a first draft of statements was elaborated with a structured «brainstorming» method; 2) consensus was reached with two rounds of e-mails, using a Likert-type scale. **Results:** Consensus was reached about the existence of a differential clinical phenotype known as «Overlap Phenotype COPD-Asthma», whose diagnosis is made when 2 major criteria and 2 minor criteria are met. The major criteria include very positive bronchodilator test (increase in FEV₁ ≥ 15% and ≥ 400 ml), eosinophilia in sputum and personal history of asthma. Minor criteria include high total IgE, personal history of atopy and positive bronchodilator test (increase in FEV₁ ≥ 12% and ≥ 200 ml) on two or more occasions. The early use of individually-adjusted inhaled corticosteroids is recommended, and caution must be taken with their abrupt withdrawal. Meanwhile, in severe cases the use of triple therapy should be evaluated. Finally, there is an obvious lack of specific studies about the natural history and the treatment of these patients.

Conclusions: It is necessary to expand our knowledge about this phenotype in order to establish adequate guidelines and recommendations for its diagnosis and treatment.

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

Introducción

Tanto la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como el asma bronquial son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan a la vía aérea y se caracterizan esencialmente por la presencia de obstrucción bronquial. Sin embargo, y a pesar de estas similitudes, tanto la base etiopatogénica como las características diagnósticas, terapéuticas o pronósticas de ambas patologías son distintas, y por ello constituyen entidades nosológicas propias. La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente al humo del tabaco¹. El infiltrado inflamatorio característico está constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+)¹. Por el contrario, el asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. A diferencia de la EPOC, la inflamación crónica de la vía aérea se caracteriza por una activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células *natural killer*².

En los casos que cursan con una presentación típica, el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades no suele ser difícil. La EPOC suele aparecer a partir de los 40 años, se asocia a una historia previa de tabaquismo y presenta generalmente reversibilidad al flujo aéreo poco significativa. En cambio, el asma suele aparecer a edades más tempranas, no está asociada al tabaquismo, sus síntomas son más variables (sobre todo estacionales) y la obstrucción es habitualmente reversible. Sin embargo, la realidad clínica es más rica y con frecuencia encontramos pacientes en los que se aprecia cierto solapamiento, lo que plantea dudas diagnósticas y terapéuticas. Algunos pacientes asmáticos son fumadores y presentan características similares a la EPOC, con mayor inflamación neutrofílica, un deterioro acelerado de la función pulmonar o peor respuesta a los broncodilatadores o a los corticoides³. Del mismo modo, también encontramos pacientes con EPOC que presentan características tradicionalmente atribuibles al asma, como cierta eosinofilia en el esputo o una importante reversibilidad tras la administración de un agente broncodilatador⁴⁻⁵. De hecho, el

estudio UPLIFT⁴ ha demostrado recientemente que algo más del 50% de casos de EPOC tienen reversibilidad significativa. Siva et al.⁵ también han comprobado que el tratamiento con corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC que presentaban eosinofilia en el esputo —definida por una presencia de más de un 3% de eosinófilos— reduce de forma significativa las agudizaciones, pero no así en los pacientes sin eosinofilia significativa.

Los pacientes en los que se solapan características de ambas enfermedades podrían potencialmente tener un curso evolutivo y una respuesta al tratamiento diferente⁶⁻⁷. Sin embargo, hasta el momento han sido habitualmente excluidos de los ensayos clínicos, tanto de asma como de EPOC, por lo que la evidencia científica existente sobre su diagnóstico y tratamiento es escasa⁸. Bajo estas circunstancias, la opinión experta y consensuada puede ser el primer paso para el reconocimiento nosológico de esta entidad y facilitar su mejor estudio en el futuro. De hecho, el término EPOC, que hoy utilizamos sin restricciones, surgió en su momento de un consenso de expertos⁹.

El objetivo principal de este documento de consenso fue conocer la opinión general sobre la existencia de un fenotipo clínico diferencial en pacientes que comparten características de EPOC y de asma. Además, se propone establecer un nombre propio para esta entidad, aportar aseveraciones y recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento, e identificar las principales lagunas de investigación que sería recomendable abordar en un futuro.

Métodos

El proceso de consenso se realizó en dos fases. Durante la primera fase se estableció un grupo coordinador compuesto por 5 neumólogos expertos en EPOC, que definió tres bloques temáticos de interés a abordar (existencia y diagnóstico de un fenotipo diferente [EPOC-asma], tratamiento para este subgrupo y lagunas de investigación). Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica con objeto de establecer aseveraciones y recomendaciones de cada uno de estos bloques. De este trabajo previo surgieron 5 aseveraciones por cada bloque.

Estas 15 aseveraciones se presentaron y discutieron en una reunión presencial el 12 de marzo de 2011, a la que acudieron 23 neumólogos expertos en EPOC de toda España. La selección de participantes se realizó de acuerdo con su amplia experiencia

Tabla 1
Escala tipo Likert utilizada para la valoración de los puntos que consensuar

1	2	3	4	5	6	7
Bloqueo	En desacuerdo	Escéptico, con reserva	No sé, no puedo decir	Acuerdo con reservas	Acuerdo pero con puntos menores en disputa	Acuerdo
Desacuerdo		Indeterminado		Acuerdo		

clínica, investigadora y/o docente, además de su relevancia profesional dentro de la EPOC, buscando también una cierta distribución geográfica. Inicialmente se invitó a participar a un grupo de 30 especialistas en neumología, 7 (23%) de los cuales excusaron su presencia en la reunión presencial por motivos de agenda. Para la discusión del grupo se utilizó una metodología de «tormenta de ideas» estructurada o técnica Metaplan¹⁰. Esta técnica consiste en la obtención de ideas y conocimiento estructurado de un grupo de expertos. El moderador de la técnica lanza a los asistentes unas preguntas previamente establecidas que, tras unos minutos de reflexión individual, se responden en tarjetas. Luego las ideas son leídas y debatidas por el grupo, para obtener puntos de consenso y disenso.

Durante la segunda fase se realizaron 2 nuevas rondas de consenso vía correo electrónico. Cada aseveración o punto a consensuar fue enviado a cada neumólogo para su votación. Para ello, se utilizó una escala tipo Likert adaptada de Kaner et al.¹¹, con una gradación del 1 al 7, siendo 1 totalmente en desacuerdo o «bloqueo» y 7 acuerdo con la idea propuesta. Para establecer el consenso se agruparon las puntuaciones en 3 bloques: desacuerdo con la propuesta (votos obtenidos entre 1 y 2), indeterminado (votos entre el 3 y 4) y acuerdo (votos entre 5 y 7) (tabla 1). Para cada bloque se calculó el porcentaje de respuesta. Se acordó que se alcanzaría consenso en las ideas cuyo porcentaje en el bloque «acuerdo» fuera $\geq 70\%$. Durante esta segunda fase se trataron de definir criterios diagnósticos mayores y menores.

En la primera ronda se preguntó acerca del nombre de la entidad clínica y la identificación de sus criterios diagnósticos. Para la identificación del nombre, cada participante debía valorar tres propuestas y ordenarlos por preferencia.

En la segunda ronda se preguntaron de nuevo los ítems que quedaron cerca del consenso en la primera ronda (porcentajes de respuesta en el bloque de acuerdo entre 60-70%). Por lo que respecta a los criterios diagnósticos seleccionados (al superar el 70% de acuerdo), se solicitó que cada participante indicase cuáles podrían ser criterios mayores, de tal suerte que se consideraron criterios mayores si el grado de acuerdo para ser considerado criterio mayor superaba el 70% respecto a esta consideración. Los criterios que no llegaron a consenso para ser criterios mayores se definieron como menores. Una vez etiquetados los criterios diagnósticos como mayores o menores se buscó el consenso para definir el número de criterios mayores y/o menores necesarios para el reconocimiento de este fenotipo. Además, en esta segunda ronda se valoraron las aseveraciones presentadas en la primera jornada presencial, reformuladas según los comentarios y resultados recogidos en dicha reunión.

Para el análisis de los datos, todas las respuestas fueron trasladadas a una hoja de cálculo Microsoft Office Excel (2010) y se calculó el porcentaje de votación en cada bloque de los establecidos en la escala utilizada. Excepcionalmente, para el número de criterios diagnósticos necesarios para la identificación de la patología se utilizó la mediana, con el objetivo de reducir el número de criterios diagnósticos necesarios y simplificar, así, la detección de este fenotipo.

Resultados

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en la existencia de un grupo específico de pacientes que comparten características

de asma y EPOC, cuyo diagnóstico y tratamiento puede ser distinto al planteamiento tradicional del paciente con EPOC o con asma.

Identificación de un nombre para el fenotipo

Se presentaron diferentes propuestas: fenotipo eosinofílico, fenotipo hiperreactivo y fenotipo mixto EPOC-asma. Aunque hubo dos nombres con un consenso superior al 70%, finalmente el nombre seleccionado fue «fenotipo mixto EPOC-asma», ya que obtuvo un 83% de consenso y un 72% de prioridad en primera posición, según se observa en la tabla 2.

Identificación de las características diagnósticas del fenotipo: criterios mayores y menores

La tabla 3 muestra los criterios diagnósticos seleccionados con el porcentaje de acuerdo obtenido y los que finalmente fueron descartados. También se presentan los criterios considerados como mayores y menores (tabla 4). Como criterios mayores se seleccionaron: prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del FEV₁ $\geq 15\%$ y ≥ 400 ml respecto al valor basal), eosinofilia en esputo y

Tabla 2

Nombres propuestos para la denominación de la entidad clínica a valorar: porcentajes de acuerdo de cada nombre y de la valoración de primera posición respecto a los otros dos nombres

Nombres propuestos	% de acuerdo	% en primera posición
Fenotipo eosinofílico	72	0
Fenotipo hiperreactivo	61	28
Fenotipo mixto EPOC/asma	83	72

Tabla 3

Criterios diagnósticos del fenotipo: criterios consensuados y no consensuados

Criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC/asma consensuados	% de acuerdo
Prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del FEV ₁ $\geq 15\%$ y ≥ 400 ml respecto al valor basal)	94
Eosinofilia en esputo	94
Prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV ₁ $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones	89
Antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años)	78
IgE total elevada	78
Antecedentes personales de atopía	78
Criterios que NO fueron consensuados como características diagnósticas del fenotipo mixto EPOC/asma	
Eosinofilia periférica	67
Variabilidad de síntomas llamativa o estacional	61
Pruebas cutáneas positivas	50
FeNO elevado	50
Prueba de metacolina positiva	50
Variabilidad en el (FEM) > 20%	50
Antecedentes familiares de asma y/o atopía	50
Rinitis (cualquier tipo)	44
Reversibilidad en la prueba broncodilatadora actual	44
Test de corticoides orales positivo	44

FEM: flujo espiratorio máximo; FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 4
Criterios mayores y menores para la identificación del fenotipo mixto EPOC/asma

Criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC/asma consensuados ^a	% acuerdo para ser considerado mayor ^b	Tipo de criterio
Prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del FEV ₁ ≥ 15% y ≥ 400 ml respecto al valor basal)	83	Mayor
Eosinofilia en esputo	78	Mayor
Antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años)	78	Mayor
IgE total elevada	50	Menor
Antecedentes personales de atopia	50	Menor
Prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV ₁ ≥ 12% y ≥ 200 ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones	39	Menor

^a En esta tabla solo se incluyen los criterios que el grupo de expertos consideró como criterios diagnósticos del fenotipo mixto EPOC-asma, con un mínimo de un 70% de respuesta en el bloque de acuerdo.

^b Los criterios con un mínimo del 70% de acuerdo para ser criterio mayor diagnóstico fueron considerados criterios mayores, y el resto fueron considerados menores.

antecedentes personales de asma; y como menores, IgE total elevada, antecedentes personales de atopia y una prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV₁ ≥ 12% y ≥ 200 ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones. Además, se acordó que sería preciso la existencia de 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores para el correcto diagnóstico de esta entidad clínica.

Consenso sobre las aseveraciones

La tabla 5 muestra el grado de acuerdo alcanzado para cada una de las aseveraciones relativas a la existencia, tratamiento y lagunas del conocimiento en investigación propuestas en la primera fase del proceso y reformuladas en la segunda fase, así como la referencia bibliográfica a partir de la cual se ha adaptado la aseveración/recomendación. Únicamente dos de las aseveraciones enviadas a los expertos no fueron consensuadas.

Discusión

El empeño por diferenciar adecuadamente la EPOC del asma y la obsesión por excluir sistemáticamente a los pacientes con asma de los estudios de EPOC, o viceversa, han empañado el reconocimiento de un grupo de enfermos que comparten características de ambas enfermedades, lo que se traduce en una notable

Tabla 5
Resumen de las aseveraciones y recomendaciones consensuadas por el grupo de expertos, porcentaje de acuerdo y referencia de la que se ha adaptado

Aseveración consensuada	% respuesta en el bloque de acuerdo	Adaptación de (ref. bibliográfica)
<i>Existencia del fenotipo</i>		
Existe un fenotipo de EPOC denominado mixto EPOC-asma que en ocasiones es difícil separar del asma con algunas de las siguientes características: eosinofilia en esputo, prueba broncodilatadora muy positiva (aumento del FEV ₁ ≥ 15% y ≥ 400 ml respecto al valor basal), prueba broncodilatadora positiva (aumento del FEV ₁ ≥ 12% y ≥ 200 ml respecto al valor basal) en 2 o más ocasiones, antecedentes personales de asma (antecedentes previos a los 40 años; se incluye rinitis alérgica), IgE total elevada y antecedentes personales de atopia)	90	3,12
No puede descartarse que este subgrupo tenga una base patogénica con algunas similitudes con el asma, y que esté agravada por el hábito tabáquico	100	13
Este grupo de pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma ha sido excluido de forma sistemática de los ensayos clínicos (que habitualmente buscan pacientes típicos con EPOC o asma), por lo que el nivel de evidencia sobre cuál es el mejor tratamiento y la eficacia del mismo es muy limitada	100	8
Es necesario identificar el fenotipo mixto EPOC-asma en la clínica, ya que su historia natural, su morbimortalidad, su pronóstico y su tratamiento pueden ser diferentes	100	5,14
En el momento actual y en ausencia de una evidencia científica que lo contradiga, estos pacientes pueden beneficiarse de un manejo clínico similar al del asma, ya que tiene características clínicas que sugieren una mayor eficacia del tratamiento antiinflamatorio	85	5,15
<i>Tratamiento del fenotipo</i>		
En todos los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma debería valorarse de forma precoz la administración de tratamiento con corticoides inhalados	100	5,15
Al igual que en el asma, en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma la dosis de corticoides inhalados debe ajustarse según el control clínico, la función pulmonar y/o la presencia de eosinófilos en esputo	75	16
En los casos graves de pacientes con EPOC y fenotipo mixto EPOC-asma puede estar indicada la triple terapia con un anticolinérgico de acción prolongada, un beta-2 agonista de acción prolongada y un corticoide inhalado	90	17
En los pacientes con EPOC y fenotipo mixto EPOC-asma la retirada brusca del tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados podría producir exacerbaciones en algunos pacientes, aunque no existe suficiente evidencia en este tipo de pacientes	80	18-19
<i>Lagunas de conocimiento en investigación</i>		
Sería necesaria más evidencia para aseverar que el fenotipo mixto EPOC-asma tratado con corticoides inhalados tiene menos agudizaciones o mejor supervivencia que los no tratados. Sin embargo, la experiencia clínica invita a pensar que esta aseveración es cierta	90	20
A diferencia del asma o la EPOC, existen pocos estudios aleatorizados controlados en el fenotipo mixto EPOC-asma cuyo objetivo principal sea disminuir la inflamación bronquial	95	3
La utilización del óxido nítrico en aire exhalado para predecir la respuesta a corticoides en pacientes con EPOC ha mostrado resultados contradictorios, por evaluar poblaciones heterogéneas de EPOC. Sin embargo, su papel en pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma y a más largo plazo es desconocido	95	21-24
Debe estudiarse la presencia de neumonías en el fenotipo mixto EPOC-asma debida al uso de corticoides inhalados (y si este efecto es dosis y molécula dependiente)	85	25
En los pacientes con EPOC y fenotipo mixto EPOC-asma el uso de broncodilatadores de acción prolongada de manera aislada debería vigilarse, por haberse detectado algún caso de aumento de la mortalidad en el asma bronquial	60	26
<i>Lagunas de conocimiento en investigación</i>		
La inflamación en el fenotipo mixto EPOC-asma es parcialmente resistente a corticoides	50	27

ND: no disponible (propuesta del grupo de expertos).

escasez de información específica. Bajo estas circunstancias, creemos que el consenso entre expertos constituye el primer paso para el reconocimiento nosológico de este fenotipo y, además, se convierte en una alternativa útil para establecer recomendaciones que permitan al menos orientar las decisiones clínicas y/o establecer las necesidades de investigación. En este sentido, y en relación al presente documento, destacamos un alto nivel de consenso en la mayor parte de las aseveraciones o recomendaciones propuestas, que se discuten a continuación.

Existencia del fenotipo clínico

El fenotipo clínico en la EPOC se define como la existencia de determinadas características de la enfermedad que solas o combinadas describen 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)²⁸. Por tanto, para poder establecer que el grupo de pacientes que presentan características solapadas de asma y EPOC constituyen un fenotipo clínico específico se debería demostrar que estos enfermos presentan un comportamiento diferencial. Algunos datos de la literatura apuntan en esta dirección, pero la evidencia científica es todavía escasa. Hardin et al.²⁹, en el seno del estudio COPDgene, han observado recientemente que los pacientes con EPOC e historia de asma presentan peor calidad de vida relacionada con la salud y mayor probabilidad de padecer exacerbaciones graves en el último año o de presentar frecuentes exacerbaciones (OR = 3,55; IC del 95%: 2,19–5,75; $p < 0,001$). Aunque el estudio señala importantes diferencias entre el grupo con EPOC y asma frente a los que únicamente tienen EPOC, el diseño fue transversal, por lo que se desconoce si ambos grupos tienen evolución diferencial. En este sentido, Hospers et al.³⁰ demostraron que la presencia de hiperrespuesta bronquial en pacientes con EPOC se asocia a peor pronóstico. Sin embargo, el estudio ha sido criticado porque el grado de hiperrespuesta bronquial está relacionado con el diámetro de la vía aérea y los autores no ajustaron convenientemente los datos por función pulmonar. En una publicación reciente del estudio ECLIPSE se observa que los pacientes con hiperreactividad bronquial presentan una caída mayor de FEV₁ a lo largo del tiempo³¹. En otro estudio, un grupo de investigadores británico demostró, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado, que los pacientes con EPOC que presentan eosinofilia en el esputo tienen mejor respuesta a los corticosteroides inhalados, lo que se traduce en una menor frecuencia de agudizaciones⁵. A pesar de esta escasez de estudios, se detecta un consenso casi unánime en aceptar la existencia de este fenotipo clínico, y se cree que tanto su historia natural como su morbimortalidad, su pronóstico y su tratamiento pueden ser diferentes. Este posicionamiento está en línea con la propuesta que recientemente ha comunicado el grupo de trabajo de GESEPOC, la futura guía clínica española de la EPOC, y en la que se anticipa la existencia de 3 fenotipos clínicamente relevantes: el fenotipo agudizador, el fenotipo enfisema-hiperinflado y, precisamente, el fenotipo *overlap* o mixto EPOC-asma³².

Nombre propuesto: fenotipo mixto EPOC-asma

El nombre finalmente seleccionado para definir esta entidad diferencial fue el de «fenotipo mixto EPOC-asma». Esta denominación no solo recoge las preferencias de la mayoría (82% de los participantes), sino que remarca la ambigüedad existente en este fenotipo, punto importante para evitar el encasillamiento de estos pacientes en uno u otro grupo. Términos como el de EPOC asmatiforme, EPOC hiperreactiva o eosinófila fueron rechazados. El primero de ellos porque denota una cierta preponderancia de las características de una enfermedad sobre la otra. Los otros dos porque la propia denominación obliga a realizar pruebas diagnósticas,

como la prueba de broncoprovocación bronquial o la determinación de eosinofilia en esputo, que no están al alcance de todos los niveles asistenciales.

Criterios diagnósticos

Para la identificación clínica de este fenotipo mixto se consensaron 6 criterios diagnósticos que fueron agrupados en mayores o menores, exigiéndose una combinación de dos criterios diagnósticos mayores, o bien un criterio mayor y dos menores, para poder confirmar el diagnóstico (tabla 4). Para seleccionar los criterios diagnósticos se utilizó un nivel de acuerdo superior al 70%. Sin embargo, se prefirió el uso de la mediana para la selección de cuántos criterios diagnósticos serían necesarios para la identificación de la patología. En nuestra opinión esto es una ventaja, ya que de esta forma se obtienen menos criterios necesarios que con el uso de la media aritmética, lo que puede facilitar el reconocimiento de esta patología, especialmente en el primer nivel asistencial. Una excesiva exigencia en el número de criterios a emplear podría conllevar una menor detección de la misma en atención primaria, relegando el diagnóstico únicamente a la especializada. Debemos fomentar y potenciar el correcto diagnóstico en los primeros niveles asistenciales, para aumentar el diagnóstico y tratamiento en fases más tempranas de la patología, reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Recomendaciones de tratamiento

El mayor nivel de comentarios, discusión y aportaciones se produjo en el bloque de tratamiento. No obstante, se alcanzó suficiente acuerdo para establecer que en el momento actual, y en ausencia de una evidencia científica que lo contradiga, estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento similar al del asma, ya que tienen características clínicas que sugieren una mayor eficacia del tratamiento antiinflamatorio. En este sentido, el documento recomienda utilizar corticosteroides inhalados de forma precoz en todos los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma y, al igual que sucede en el asma, también recomienda ajustar la dosis según el control clínico, la función pulmonar y/o la presencia de eosinófilos en esputo. El ajuste de dosis se planteó inicialmente que fuese gradual o escalonado, pero la falta de suficiente evidencia científica que lo avalara justificó la modificación de la aseveración (tabla 5). Por la naturaleza propia de la EPOC y a diferencia del asma, en todos los casos el uso de corticoides deberá ir asociado a un tratamiento broncodilatador de acción prolongada. En caso de empeoramiento clínico, el consenso también recomienda valorar la triple asociación de corticosteroides inhalados, beta2-adrenérgicos de acción prolongada y antimuscarínicos, también de larga duración. Welte et al.¹⁷ han demostrado buenos resultados tras el uso de la triple terapia en pacientes con EPOC grave, muchos de ellos con gran reversibilidad del flujo aéreo, por lo que se prevén buenos resultados de esta combinación en pacientes con el fenotipo mixto en un estadio más grave de la enfermedad. Finalmente, y aunque una revisión reciente indica lo contrario³³, se alcanzó consenso en recomendar precaución para la retirada de corticosteroides inhalados en estos pacientes, ya que esta actitud podría ocasionar nuevas agudizaciones¹⁸⁻¹⁹.

Investigación futura

Como se ha comentado ampliamente, la existencia de este fenotipo mixto plantea numerosos interrogantes que necesitan ser valorados científicamente. En este sentido, existe consenso en establecer la necesidad de identificar a estos pacientes y evaluar su comportamiento a largo plazo para confirmar que realmente se comportan como un fenotipo clínico específico con desenlaces

clínicos diferenciales (agudizaciones, mortalidad, etc.). Desde el punto de vista diagnóstico, parece necesario validar la propuesta consensuada y revisar si se deben incorporar o no nuevos criterios diagnósticos. En este sentido, se recomienda expresamente valorar la utilidad del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO). Los resultados obtenidos hasta la fecha son contradictorios, probablemente porque la población seleccionada es heterogénea y no incluye el fenotipo mixto que ahora se propone²¹⁻²⁴, lo que quizá justifica la no inclusión del FeNO como criterio diagnóstico en la actualidad. En cuanto a la investigación en el campo de la terapéutica, se recomienda valorar específicamente el perfil inflamatorio de estos pacientes y su respuesta al tratamiento. También se recomienda evaluar si estos pacientes tienen aumentado el riesgo de padecer neumonía en relación con el uso de corticoesteroides inhalados o si las comorbilidades son similares a las del resto de pacientes con EPOC.

Finalmente, esperamos que las herramientas suministradas por este documento sirvan de estímulo y faciliten la detección de los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma, tanto en nuestras consultas de neumología como en las de atención primaria. También esperamos que este consenso sirva de punto de partida para fomentar diversos estudios que vayan encaminados a conocer en profundidad este fenotipo (prevalencia, tratamiento más adecuado, pronóstico, etc.), pues queda patente la falta de evidencia clínica que permitiría subsanar muchas dudas.

Financiación

Agradecemos el soporte de Laboratorios Esteve, por su aportación de una beca sin restricciones para la elaboración del documento.

Conflicto de intereses

- 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.
- Borja Cosío declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- José Luis Izquierdo declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- José Luis López-Campos declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- José M. Marin ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica para Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Almirall y Nycomed.
- Ramón Agüero declara que no tiene ningún conflicto de intereses en este momento.
- Adolfo Balóira ha actuado como consultor de Laboratorios AstraZeneca, Nycomed, GSK, MSD, Novartis y Boehringer-Ingelheim.
- Santiago Carrizo declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Cristóbal Esteban declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo mencionado.
- Juan B. Galdiz declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- M. Cruz González declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Marc Miravittles ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Almirall, Merck Sharp & Dhome, Nycomed y Talecris
- Eduard Monsó declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.

- Teodoro Montemayor declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Josep Morera declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Francisco Ortega declara no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.
- Germán Peces-Barba ha recibido honorarios por participaciones en presentaciones científicas organizadas por Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GSK, MSD, Nycomed y Pfizer, y por colaboración en el comité asesor de Nycomed.
- Luis Puente declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- José Miguel Rodríguez declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Ernest Sala declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Jaume Saulea declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- Joan B. Soriano declara no tener conflicto de intereses en relación con el artículo.
- José Luis Viejo ha recibido honorarios por conferencias y trabajos de GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Zambon, MSD, y ha sido consultor para GlaxoSmithKline, Zambon, Meda AB, Boehringer Ingelheim y Pfizer.

Agradecimientos

Agradecemos a Laboratorios Esteve, y en particular al Dr. Ángel Azeitia por su apoyo durante toda la evolución del proyecto. En este sentido, los autores quieren manifestar que el laboratorio que otorgó la beca se ha mantenido escrupulosamente al margen de todo el proceso de consenso, en que participaron única y exclusivamente los expertos señalados, dando su opinión de forma totalmente independiente. También agradecemos a Andreu Covas, Joan Pujadas y Verónica Albert, de Gestió Organització Comunicació, S.A., por el soporte metodológico aportado durante la elaboración del trabajo.

Bibliografía

1. 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.
2. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzan; 2009.
3. 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.
4. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J. 2008;31:742-50.
5. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna W, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2007;29:906-13.
6. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009;45 Suppl 5:27-34.
7. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. Arch Bronconeumol. 2011. doi:10.1016/j.arbres.2011.10.007.
8. Herland K, Akselsen JP, Skjongsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? Respiratory Medicine. 2005;99:11-9.
9. Petty TL. The history of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1:3-14.
10. UNICEF. Visualisation in participatory programmes. A manual for facilitators and trainers involved in participatory group events. Bangladesh; 1993 [consultado 2011]. Disponible en: <http://portals.wi.wur.nl/files/docs/ppme/VIPP.Unicef.pdf>
11. Kaner S, Lind L, Toldi C. A Facilitator's Guide to Participatory Decision Making. USA: John Wiley & Sons/Jossey-Bass; 2007.
12. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Engl J Med. 1987;317:1309-14.
13. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. En: Orie NGM, Sluiter HJ, editores. Bronchitis. Assen, The Netherlands: Royal Van Gorcum; 1961. p. 43-59.

14. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration*. 2006;73:296–305.
15. Leigh R, Pizzichini MM, 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.
16. Williamson PA, Menzies D, Clearie KL, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Dose-response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:206–9.
17. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741–50.
18. Van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1358–63.
19. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al., COSMIC (COPD, Seretide: a Multi-Center Intervention, Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:480–7.
20. Cosío BG, Fiorentino F, Scrimini S. EPOC y asma. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 8:2–7.
21. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:52–9.
22. Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W, Moshage H, Timen W, Kaufmann HF, et al. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:566–80.
23. 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.
24. 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.
25. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219–29.
26. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15–26.
27. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thor Soc*. 2005;2:334–9.
28. 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.
29. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127, doi:10.1186/1465-9921-12-127.
30. Hespers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356:1313–7.
31. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184–92.
32. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. Guía Española de la EPOC (GESEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2011;47:379–81.
33. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res*. 2011;12:107.