

# Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



**Manuel Alcántara Villar (coordinador)**



# Capítulo 11

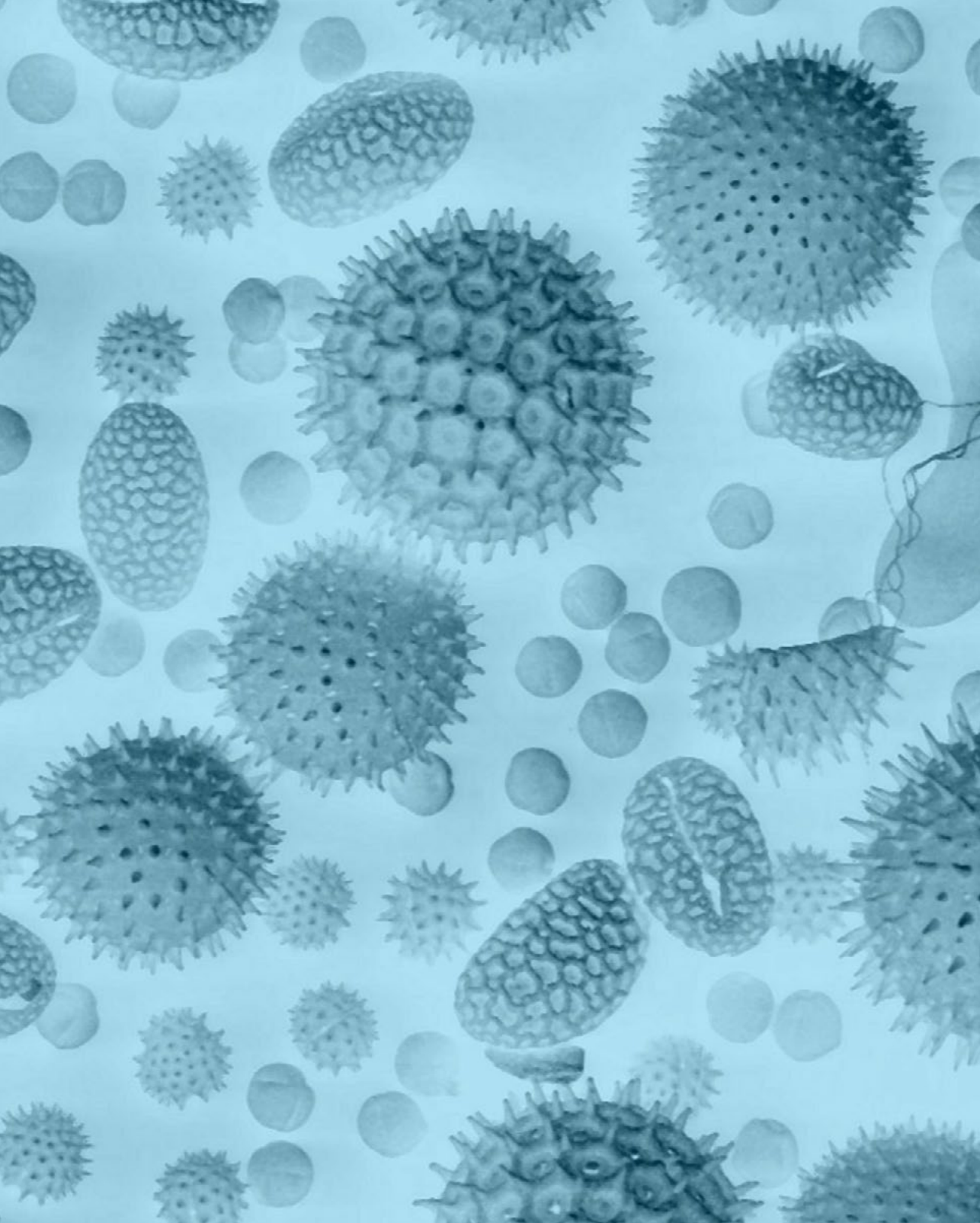
**¿Qué piensan las Guías sobre el fenotipo ASMA-EPOC?. Distintos abordajes para un viejo problema**

**Gerardo Pérez Chica <sup>(1)</sup>**

**Ascensión M<sup>a</sup> Vílchez Parras <sup>(2)</sup>**

<sup>(1)</sup>UGC. Aparato Respiratorio. Complejo Hospitalario de Jaén

<sup>(2)</sup>UGC. Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén)



## 1. Introducción

La asociación de EPOC y asma en un mismo paciente continúa siendo un tema de controversia en las recomendaciones nacionales e internacionales. El debate actual sobre el fenotipo mixto asma-EPOC ó Síndrome de solapamiento asma-EPOC (ACOS) no es nuevo. En 1961, se desarrollo la “hipótesis holandesa “, presentada por Orié y sus colaboradores, reconociendo los problemas frecuentes en la diferenciación entre el asma y la EPOC. Los médicos e investigadores que desarrollaron esta hipótesis, sin duda, fueron unos adelantados a su tiempo y sugirieron que asma y la EPOC podían diferir en sus extremos, pero en un número importante de ellos, la expresión clínica de ambas enfermedades podían depender de factores como la edad, el sexo y el medio ambiente. Fueron precursores del enfoque por fenotipificación que se propone actualmente en nuestras guías.

En la actualidad la definición de ACOS está generando numerosos puntos de divergencia en la misma, haciendo pensar que el termino CAOS reflejaría más acertadamente la situación actual.

La frecuencia de ACOS en pacientes con EPOC oscila entre 10% a 55% según el tipo de estudios poblacionales elegidos, y en particular los criterios de diagnóstico aplicados. En el principal estudio epidemiológico sobre la prevalencia de la EPOC realizado en nuestro país (estudio EPI-SCAN), el 17% de los sujetos con EPOC se clasificaron como ACOS.

Actualmente, no existen criterios universalmente validados y aceptados para realizar el diagnóstico de ACOS. El documento de consenso español sobre ACOS en la EPOC fue publicado en 2012, e incluyó el consenso de una serie de criterios diagnósticos que más tarde fueron adoptadas en parte o modificado por las guías españolas para la EPOC, así como otras normativas internacionales. Posteriormente, en el año 2014 , fue publicado un documento de consenso elaborado por miembros de nacional la GINA (Iniciativa Global para el Asma) y GOLD (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) para la identificación de estos pacientes.

Aunque diferentes estudios reconocen la presencia de ACOS, la detección, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en la práctica clínica no siempre es sencilla e implica diferentes interpretaciones.

Si valoramos por separado las vigentes normativas nacionales e internacionales, destacaríamos los siguientes puntos en ellas:

- La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y otras guías que siguen la misma línea, recomiendan evaluar la presencia de criterios mayores y menores.
- Según la iniciativa GOLD-GINA, la caracterización está basada en el predominio numérico de criterios clínicos, funcionales y radiológicos sugestivos de EPOC y asma.
- Finalmente, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) recomienda una serie de pasos escalonados en pacientes en los que el curso clínico de la enfermedad haga sospechar la coexistencia de un solapamiento entre asma y EPOC

Debemos resaltar que el único punto claro dentro del CAOS, es que este tipo de pacientes se beneficiarían de forma importante de la inclusión de los corticoides inhalados en sus esquemas terapéuticos.

A continuación desarrollaremos las distintas valoraciones que se hacen sobre ese fenotipo mixto, en base a qué grupo de trabajo desarrolla el tema (asma ó EPOC), teniendo muy en cuenta también la interpretación que realiza la normativa GOLD/GINA sobre este tema.

## 2. Visión del “Epcólogo”

La Guía GesEPOC, fue publicada en 2012, y en ella por primera vez 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  $\geq$  15% y  $\geq$  400 ml], eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma; criterios menores: IgE total elevada, antecedentes personales

de atopía y prueba broncodilatadora positiva [aumento del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  12% y  $\geq$  200 ml] en dos o más ocasiones). (Tabla 1).

<b><i>Criterios mayores</i></b>
<b>Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 15% y &gt; 400 ml)</b>
<b>Eosinofilia en esputo</b>
<b>Antecedentes personales de asma</b>
<b><i>Criterios menores</i></b>
<b>Cifras elevadas de IgE total</b>
<b>Antecedentes personales de atopía</b>
<b>Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 12% y &gt; 200 ml)</b>

**Tabla 1.- Criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC (GesEPOC). Tomada de referencia nº6**

En el plano de manejo terapéutico se recomienda el uso precoz de corticoides inhalados (GCI) ajustados individualmente-Tabla 2-, ser cautos con la retirada brusca de GCI 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. En la guía se pone de manifiesto la dificultad, a veces, para realizar el diagnóstico preciso de este fenotipo, ya que no puede descartarse que este subgrupo tenga una base patogénica con algunas similitudes con el asma, y que esté agravada por el hábito tabáquico. Es preciso identificar el fenotipo mixto EPOC-asma en la clínica, ya que su historia natural, su morbimortalidad, su pronóstico y su tratamiento pueden ser diferentes. Lo que si queda claramente de manifiesto, es que en todos los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma debería valorarse de forma precoz la administración de tratamiento con corticoides inhalados, guardando similitudes, 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.

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico

**Tabla 2.- Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (Para estadios de gravedad I a IV). Tomada de referencia nº6**

BC: bronquitis crónica; CI: corticosteroide inhalado; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4; LABA: beta-2 agonista de larga duración; LAMA: anticolinérgico de larga duración; SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración.

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

Si los criterios del consenso español son excesivamente restrictivos, los criterios recientes de GINA y GOLD resultan imprecisos y ambiguos. En esta normativa internacional se define ACOS como: “un síndrome que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo persistente con varias características generalmente asociadas con el asma y varias características que normalmente se asocian con EPOC. Por lo tanto, ACOS se identifica por las características que comparte tanto el asma y la EPOC “. Establecen una lista de características asociadas al asma, y otra lista de características asociadas a la EPOC, para que el médico marque con una cruz aquellas que presenta su paciente, y si el número de cruces es similar en ambas listas es que probablemente estemos ante un ACOS. No se indica



cuántas cruces son necesarias, y todas ellas tienen la misma importancia, a pesar de que no todas las características tienen el mismo valor a la hora de identificar el asma o la EPOC.

En el contexto de diagnóstico diferencial, la mayoría de guías de asma hablan de la EPOC, y la mayoría de las guías de EPOC mencionan el asma, y muchos proporcionan una tabla de diferencias clínicas importantes entre el asma y la EPOC. Sin embargo, las recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con características tanto del asma y la EPOC, por lo general sólo se encuentran en las publicaciones más recientemente actualizadas, lo que refleja la rápida escalada de interés en este tema.

### 3. Visión del “Asmatólogo”

La recientemente actualizada GEMA 4.1, aborda en un capítulo este fenotipo, denominándolo Síndrome de Solapamiento asma y EPOC y lo define según los datos en la actualidad disponibles “como la existencia de una obstrucción poco reversible del flujo aéreo, en un paciente fumador (o exfumador), que cursa con manifestaciones clínicas de asma asociadas a: broncodilatación positiva, o hiperrespuesta bronquial, o eosinofilia sistémica o bronquial”. Observamos que desde el punto de vista conceptual elude denominarlo fenotipo mixto (como lo hace GesEPOC)

A fecha de hoy, está claro que la inflamación de las vías respiratorias en el asma difiere de la de la EPOC. El asma se caracteriza predominantemente por una inflamación eosinofílica y la inflamación que implica mediada por los linfocitos T helper (Th2), mientras que la EPOC se caracteriza predominantemente por la inflamación neutrofílica (por los linfocitos CD8). El extremo clínico del asma y la EPOC son fácilmente reconocibles en las diferencias en los síntomas y en la edad de los pacientes. Sobre todo en pacientes de edad avanzada, la presentación del asma y la EPOC pueden converger clínicamente e imitarse entre sí, apareciendo con el tiempo en algunos pacientes asmáticos una obstrucción irreversible de la vía aérea debido a la remodelación de las vías respiratorias, con el resultado de que estos pacientes con asma se asemejan a los que padecen EPOC



El abordaje diagnóstico que desarrolla GEMA es distinto al que observamos en la Guía GesEPOC. El diagnóstico del síndrome de solapamiento EPOC/asma se establecerá ante un paciente fumador o exfumador (> 10 paquete/año), con antecedentes o síntomas de sospecha de asma, con obstrucción fija (en dos visitas consecutivas) del flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %, tras broncodilatador) y, o

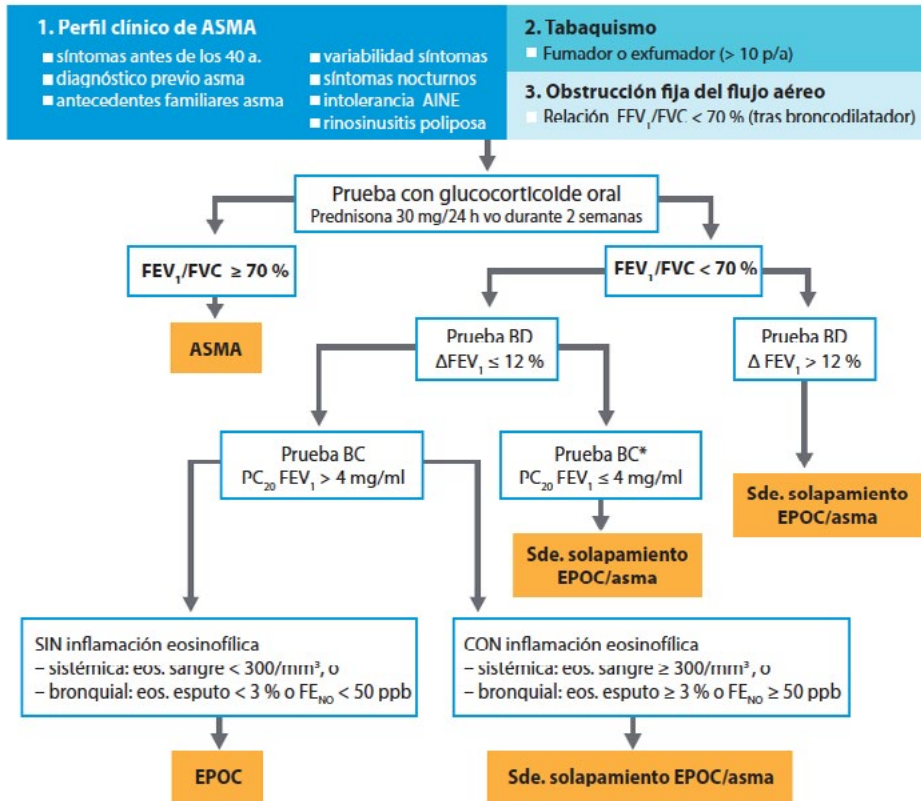


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del síndrome de solapamiento EPOC/asma (tomada de referencia nº4).

P/a = paquetes año; BD = broncodilatadora; BC = broncoconstrictora; eos = eosinófilos; vo = vía oral; FENO = fracción espiratoria del óxido nítrico; PC20FEV1= concentración de metacolina que ocasiona un descenso del 20% del FEV1. \*Si FEV1 > 65 % del valor de referencia y > 1,5 l.

bien una prueba broncodilatadora positiva (incremento del FEV1 del 12 %), o hipersensibilidad bronquial (PC20FEV1 metacolina <4 mg/ml) o inflamación eosinofílica sistémica (eosinófilos en sangre > 300/mm<sup>3</sup>) o bronquial (eosinófilos en esputo inducido > 3 % o FENO > 50 ppb) (Figura 1).

Ambas normativas nacionales coinciden en que el tratamiento de elección del síndrome de solapamiento EPOC/asma es la combinación de un GCI y LABA. 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, 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.

En caso de observarse una respuesta terapéutica insuficiente, se añadirá tiotropio.

#### 4. Conclusiones

Existe suficiente evidencia para sugerir que las definiciones actuales del asma y la EPOC no captan la amplia gama de fenotipos de dichas patologías. Si el fenotipo mixto ó de solapamiento asma/EPOC es una entidad separada o un punto dentro de un híbrido espectro de enfermedades relacionadas, queda aún por determinar. Las investigaciones futuras deberían incluir estudios genéticos, evaluación de envejecimiento en expresión génica, perfiles inflamatorios, el óxido nítrico exhalado y otros biomarcadores, y las biopsias de las vías respiratorias para evaluar los perfiles de células inmunes y sobre la remodelación de la vía aérea.

Tras valorar ambas normativas nacionales (GesEPOC y GEMA), según lo comentado, un mismo paciente podría ser tratado de forma diferente en función de las recomendaciones que se utilicen. Por tanto, creemos prioritario que las sociedades científicas y grupos de trabajo deben buscar puntos convergentes que ayuden a los clínicos a la correcta toma de decisiones. Debemos subrayar que el único punto claro dentro del CAOS, es que este tipo de pacientes se beneficiarían de forma importante de la inclusión de los corticoides inhalados en sus esquemas terapéuticos iniciales.

## 5. Bibliografía

- 1) BARRECHEGUREN, M. (2015). «Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap síndrome (ACOS) in a patient with COPD? ». *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, pp.1745–52.
- 2) BUJARSKI, S. (2015).«The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS)». *Curr Allergy Asthma Rep* 15,7 pp. 1-9.
- 3) DIRKJE, S.(2015).«The Asthma–COPD Overlap Syndrome». *N Engl J Med* 373, pp. 1241-9.
- 4) GEMA 4.1.(2016).«Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Guía española para el manejo del asma». Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 5) GINA-GOLD (2015).«Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)». Disponible en: <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>
- 6) MIRAVITLLES M. (2012).«Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines(GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.*» 48, pp.247–57.
- 7) MIRAVITLLES M.(2015). «What pulmonologists think about the asthma–COPD overlap syndrome». *International Journal of COPD* 10, pp.1321–1330.
- 8) MIRAVITLLES M. (2016). «¿Cómo podemos identificar a los pacientes con fenotipo mixto asma-EPOC (ACOS) en la práctica clínica». *Arch Bronconeumol* 52<sup>(2)</sup>, pp.59–60.
- 9) ORIE NGM. (1962) «eds. *Bronchitis*. Assen, the Netherlands: Royal van Gorcum».
- 10) REDDEL H.K. (2015). «Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?». *J Allergy Clin Immunol*136, pp. 546-52.
- 11) SOLER-CATALUÑA JJ. (2012).«Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC». *Arch Bronconeumol.* 48<sup>(9)</sup>, pp.331–337.

- 12) WURST,KE (2016). «Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap síndrome ».Respiratory Medicine 110, pp.1-11.
- 13) ZEKI, AA. (2011) «The Asthma-COPDOverlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly». J Allergy11, pp. 1-10.