

# Solapamiento Asma-EPOC (ACO): un reto para el siglo XXI



Neumos

Asthma-COPD overlap (ACO): a challenge for the 21st century

Vol. 32, No. 1

Enero-junio, 2024

Doi: <https://doi.org/10.63675/9wc2fg36>

## Ane López-González

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Vall d'Hebron. Barcelona, España.

## Cristina Aljama

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Vall d'Hebron.

## Galo Granados

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Vall d'Hebron.

## Miriam Barrecheguren

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Vall d'Hebron.

## Marc Miravittles

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Vall d'Hebron.

ORCID: 0000-0002-9850-9520, Correo-e: [marcm@separ.es](mailto:marcm@separ.es)

Recibido: 25/3/2024

Aprobado: 7/5/2024

ISSN (Impreso): 3060-9879

ISSN (En línea): 3060-9887

[Revista.sdnct.com.do](http://Revista.sdnct.com.do)

## Resumen

El solapamiento asma y EPOC (*Asthma-COPD overlap*, ACO), afecta a una proporción importante de pacientes con patología obstructiva de la vía aérea. El interés en el ACO está aumentando, a pesar de que persisten desafíos aún en su definición, diagnóstico y manejo terapéutico; principalmente debido a la ausencia de biomarcadores específicos que ayuden de manera inequívoca en su identificación. Igualmente, es difícil evaluar su prevalencia, debido a que los resultados de los distintos estudios varían en función de las definiciones y los métodos utilizados, pero se estima que afecta al 10-40 % de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y al 15-35 % de los asmáticos. Suelen ser pacientes con mayor carga sintomática, más exacerbaciones y con un peor control de la enfermedad. Se recomienda un abordaje personalizado, con combinaciones terapéuticas adaptadas según el predominio de asma o EPOC y priorizando el uso de corticosteroides inhalados. Otro de los retos lo encontramos a la hora de evaluar su pronóstico; al contrario que en los estudios poblacionales, en los estudios de cohorte se sugiere una mortalidad menor en ACO respecto a pacientes con EPOC. Por lo tanto, es necesaria una detección precoz de este fenotipo para ofrecer un tratamiento dirigido que permita mejorar los resultados clínicos y avanzar en la investigación.

**Palabras clave:** EPOC; asma; ACO; tratamiento.

## Cómo citar

López-González A, Aljama C, Granados G, Barrecheguren M, Miravittles M. Solapamiento Asma-EPOC (ACO): un reto para el siglo XXI. *Neumos*. 2024;32(1):67-79. Disponible en: <https://doi.org/10.63675/9wc2fg36>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0



## Abstract

Asthma-COPD overlap (ACO) affects a significant proportion of patients with obstructive airway diseases. Interest in ACO is increasing despite ongoing challenges in its definition, diagnosis, and therapeutic management, primarily due to the lack of specific biomarkers that can unequivocally aid in its identification. Estimating its prevalence is also challenging, as results vary across studies depending on the definitions and methods used. However, it is estimated to affect 10-40% of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 15-35% of those with asthma. These patients typically present with a higher symptom burden, more frequent exacerbations, and poorer disease control. A personalized approach is recommended, with therapeutic combinations tailored according to the predominant features of asthma or COPD, prioritizing the use of inhaled corticosteroids. Another challenge lies in evaluating prognosis; unlike findings in population-based studies, cohort studies suggest lower mortality in ACO compared to COPD patients. Therefore, early identification of this phenotype is essential to provide targeted treatment, improve clinical outcomes, and advance research efforts.

**Keywords:** COPD; asthma; OCP; treatment.

## Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son dos de las enfermedades respiratorias más prevalentes y, en algunos casos, pueden coexistir en un mismo individuo. Por ello y con la finalidad de describir a este grupo de pacientes, se introdujo el término solapamiento asma-EPOC (*Asthma-COPD overlap*, ACO, por sus siglas en inglés).

Se estima que el ACO podría representar entre el 10-40 % de los pacientes con EPOC y entre el 15-35 % de los pacientes con asma<sup>1</sup>. En algunos pacientes, la superposición es evidente, como en los pacientes con EPOC que muestran un fenotipo particular caracterizado por inflamación de tipo 2 (T2), con características asociadas al asma, como pueden ser un número elevado de eosinófilos en sangre periférica y/o en las vías aéreas y una reversibilidad significativa al flujo aéreo<sup>2</sup>. En cambio, en otros casos, la expresión clínica de la superposición es más sutil.

Hay un gran interés en este concepto en la actualidad, interés que ha ido aumentando desde los años sesenta, época en la que se comenzó a estudiar. En 1959 en el Simposio de CIBA se consideró la presencia conjunta de diferentes enfermedades pulmonares obstructivas como la bronquitis crónica, enfisema y subtipos del asma en un mismo paciente<sup>3</sup> y, posteriormente, en 1961, con la “Hipótesis Holandesa” (“Dutch hypothesis” en inglés), reconocía la coexistencia de características biológicas, fisiológicas y clínicas de asma y EPOC en algunos pacientes<sup>4</sup>. Más recientemente, a inicios del siglo XXI, las guías canadienses de EPOC adoptaron un manejo personalizado para pacientes que mostraban características tanto de asma como de EPOC<sup>5</sup>. En 2012, la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) propuso por primera vez criterios específicos para el diagnóstico de ACO, con actualizaciones posteriores<sup>6</sup>. Dos

años más tarde, la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) y la Iniciativa Global para el Asma (GINA) publicaron un documento conjunto sobre el “Síndrome de solapamiento asma-EPOC” (ACOS), que definía esta condición como la presencia de limitación persistente del flujo aéreo con varias características típicas de asma y de EPOC<sup>7</sup>. Posteriormente, se eliminó el término “síndrome” de ACOS para dar lugar a ACO, debido a que presentaba diversas manifestaciones clínicas que no cumplían los criterios definitorios de un síndrome<sup>8</sup>. En la actualidad, hay más de 1.000 artículos publicados en PubMed sobre ACO.

No obstante, persisten controversias en torno a este concepto, incluida la falta de una definición universalmente aceptada. Además, desde 2020, GOLD dejó de referirse a ACO, argumentando que el asma y la EPOC son trastornos diferentes, aunque pueden compartir características clínicas y presentarse de forma concomitante en un mismo paciente.

En este contexto, resulta relevante resumir el conocimiento actual sobre los diferentes aspectos de ACO para ayudar a definirlo mejor, impulsar la investigación en el estudio de biomarcadores inflamatorios específicos y establecer las mejores estrategias terapéuticas para los pacientes, ya que parece que tienden a tener un pronóstico más grave y mayor riesgo de exacerbaciones que aquellos con asma o EPOC únicamente. Este manuscrito ofrece una visión actualizada sobre el solapamiento asma-EPOC (ACO), abordando sus principales características y aspectos clínicos clave.

## Definición

En la última década se han propuesto varias definiciones de ACO, la mayoría de estas reconocen que hay un subgrupo de pacientes con EPOC asociado al tabaquismo

(u otros agentes nocivos) que presentan inflamación T2. Este perfil inflamatorio se caracteriza por un aumento en el recuento de eosinófilos en sangre periférica y/o en esputo, así como una reversibilidad significativa del flujo aéreo con el uso de agonistas  $\beta_2$  de acción corta<sup>9</sup>. Otra variante del ACO está constituida por pacientes con asma que han tenido una exposición importante al tabaquismo y pueden desarrollar algunas características de la EPOC como, por ejemplo, enfisema en las tomografías computarizadas (TC) de tórax, obstrucción del flujo aéreo no completamente reversible, reducción de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO)<sup>10</sup>. En cambio, una limitación del flujo aéreo no completamente reversible en un paciente asmático sin exposición significativa al tabaco debe diagnosticarse como asma crónica irreversible, no ACO<sup>10</sup>.

A pesar de la diversidad de los pacientes con ACO, se desarrolló una definición. La GesEPOC en 2012 fue la primera en incluir el fenotipo ACO en unas recomendaciones del tratamiento de la EPOC<sup>11</sup>. Y dicha recomendación, con una serie de criterios mayores y menores, es en la que se basaron posteriormente los criterios publicados<sup>10</sup>. Sin embargo, estos se cambiaron para incluir los dos fenotipos principales de ACO, que son EPOC con inflamación T2 y asma eosinofílica<sup>6</sup>. Luego, en 2021, la misma Guía reconocía como ACO, los pacientes que cumplían diagnóstico de asma y de EPOC y reservaba un lugar en el algoritmo para pacientes EPOC de alto riesgo agudizadores eosinofílicos caracterizados por tener más de 300 eosinófilos en sangre periférica<sup>12</sup>.

Posteriormente, un panel de expertos internacionales estableció un consenso sobre el ACO basado en criterios clínicos, espirométricos y de laboratorio, tanto mayores como menores (Tabla 1)<sup>13</sup>. En este informe, los autores propusieron que los pacientes que

cumplen los tres criterios mayores y al menos un criterio menor deben ser considerados para el diagnóstico de ACO. Debido a que se incluyen la reversibilidad de la vía aérea y los eosinófilos en sangre periférica, esta definición resulta ser más cuantitativa y objetiva, facilitando así su implementación en la práctica clínica diaria. Además de la espirometría simple y una analítica, otras pruebas como la TAC de tórax, la DLCO y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) pueden ser útiles para reconocer rasgos de EPOC o de asma, y así identificar pacientes con ACO<sup>14</sup>.

**Tabla 1.** Criterios considerados habitualmente para el diagnóstico del síndrome de superposición asma-EPOC en la limitación crónica de la vía aérea

Criterios mayores
Limitación persistente del flujo aéreo [FEV1/FVC post-broncodilatador <0,70 o LSN] en personas de 40 años o más.
Al menos 10 paquetes-año de consumo de tabaco O Exposición equivalente a contaminación del aire interior o exterior [por ejemplo, biomasa]
Historia documentada de asma antes de los 40 años O Respuesta broncodilatadora >400 mL en FEV1
Criterios menores
Historia documentada de atopia o rinitis alérgica
PBD en FEV1 $\geq 200$ mL y $\geq 12\%$ respecto a los valores basales en $\geq 2$ visitas
Recuento de eosinófilos en sangre periférica $\geq 300$ células/ $\mu$ L
FeNO elevado

*Nota:* FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PBD: respuesta broncodilatadora usando 400 mg de albuterol/salbutamol [o equivalente]; LSN: límite inferior de la normalidad; FeNo: Fracción exhalada de óxido nítrico.

**Fuente:** tomado de Sin et al., 2016<sup>13</sup>.

Por lo tanto, el primer paso en el diagnóstico de ACO es confirmar un diagnóstico de EPOC basado en los antecedentes de tabaquismo (o exposición a agentes nocivos equivalentes), síntomas respiratorios y la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible. El diagnóstico de asma debe confirmarse mediante un historial bien documentado o incluso con el diagnóstico de asma según las guías actuales. Si no puede establecerse el diagnóstico de asma, el diagnóstico de ACO podría sugerirse en pacientes con EPOC con componente inflamatorio T2, como la presencia de eosinófilos en esputo o sangre  $\geq 300$  células/ $\mu\text{L}$ <sup>13</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia de ACO en pacientes con EPOC no está bien establecida, y varía considerablemente según la definición de ACO y el diseño del estudio.

Los estudios poblacionales incluyen un gran número de individuos sin sesgos de inclusión o exclusión predefinidos. No obstante, al no contar con datos fiables de función pulmonar u otras pruebas diagnósticas, muchos de estos estudios dependen del diagnóstico clínico o de códigos diagnósticos. Esto puede sobreestimar la prevalencia de ACO, como ocurrió en un análisis de datos de la base de datos nacional de seguros de salud en Corea, donde el 54 % de los 185.147 pacientes identificados con EPOC también tenían un código diagnóstico de asma<sup>15</sup>. Para evitar este problema, algunos estudios poblacionales incluyeron espirometría estandarizada, como por ejemplo en un estudio español que halló una prevalencia de ACO del 17,4 % en los individuos con EPOC<sup>16</sup>. Otro estudio destacable realizado en Reino Unido en 2.165 adultos con diagnóstico codificado de enfermedad de vías respiratorias y espirometría en la base de datos de atención

primaria, encontraron una prevalencia de ACO del 14 % en pacientes con asma, del 20,5 % en pacientes con EPOC y 32 % en aquellos con diagnóstico de asma y EPOC<sup>17</sup>.

Por otro lado, los estudios de cohortes pueden no ser representativos de las enfermedades de vías respiratorias en la población general, debido a los pacientes que suelen ser reclutados de hospitales de terciarios o de referencia. No obstante, permiten medir la prevalencia de forma más precisa, ya que se suele disponer de pruebas de estudio como la espirometría con prueba broncodilatadora y analítica sanguínea. Así, la prevalencia de ACO en pacientes asmáticos según la definición de GINA-GOLD en pacientes mayores de 65 años fue del 29 % en el estudio realizado por Milanese et al., siendo el 84 % de estos bronquíticos crónicos, el 43 % exfumadores o fumadores activos y más de un tercio mostraron una DLCO disminuida<sup>18</sup>.

La prevalencia de ACO en pacientes con EPOC en este tipo de estudios, aunque varíe en función de la definición empleada, suele ser significativamente menor que en estudios poblacionales. En una cohorte canadiense, la prevalencia de ACO entre pacientes EPOC se estimó entre el 3,8 % y el 50,6 %, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados<sup>9</sup>. Por otro lado, en una cohorte coreana que incluyó a 1.067 pacientes con EPOC, la prevalencia osciló entre el 3 % y el 24,7 % utilizando diferentes criterios<sup>19</sup>. En un metaanálisis de 27 estudios realizado por Hosseini et al. donde se incluía estudios poblacionales y de cohortes con una heterogeneidad destacable, mostraron una prevalencia de ACO del 2 % en la población general, del 26,5 % entre pacientes asmáticos y del 29,6 % entre pacientes con EPOC<sup>20</sup>.

Por lo tanto, la prevalencia de ACO en estudios poblacionales debe interpretarse con cautela, dado que carece de pruebas

específicas para diagnosticar de forma fiable las características asmáticas en pacientes con EPOC. Aunque la prevalencia de ACO en estudios de cohorte muestre una amplia variabilidad, influenciada por las definiciones y metodologías aplicadas, estiman una prevalencia de ACO en torno al 20-30 %, tanto entre pacientes con asma como con EPOC.

## Manifestaciones clínicas

Las investigaciones sobre las manifestaciones clínicas de ACO han abordado aspectos como los síntomas, exacerbaciones, tolerancia al ejercicio y la función pulmonar.

La mayoría de los estudios han indicado que el ACO conlleva síntomas más graves que el asma o EPOC por separado, incluyendo un estudio reciente de patología de vía aérea eosinofílica que observó una mayor carga de enfermedad para el ACO comparado con el EPOC o el asma eosinofílicos<sup>21</sup>. Sin embargo, varios estudios individuales y una revisión sistemática sugieren que esta afirmación debe considerarse con precaución<sup>22</sup>. Analizar cada síntoma individualmente permite una visión más detallada del impacto del ACO en los pacientes. Así, se estima que los pacientes con ACO tienen puntuaciones peores en la escala de disnea del Medical Research Council (MRC, por sus siglas en inglés) respecto a pacientes EPOC o asmáticos<sup>17, 19</sup>. Del mismo modo, experimentan mayor producción de secreciones mucosas y más sibilancias<sup>23</sup>.

En relación con las exacerbaciones, varios estudios han mostrado mayor tasa y gravedad de exacerbaciones en ACO, comparando con EPOC o incluso con los asmáticos<sup>17, 22, 24, 25</sup>.

La capacidad de ejercicio ha sido evaluada mediante diversas metodologías en estudios individuales, no parece ser significativamente peor en pacientes con ACO que en aquellos con asma o EPOC<sup>19, 26, 27</sup>.

La función pulmonar ha sido evaluada principalmente mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y su declive. Con valores más bajos en ACO que en asmáticos en la mayoría de los estudios, pero con valores similares comparando con los pacientes con EPOC<sup>19, 26, 27</sup>. En estudios con un pequeño número de pacientes realizados estudiando la caída de la función pulmonar, y concretamente del FEV1, no han mostrado diferencias significativas en la tasa de declive entre los grupos de asma, EPOC y ACO<sup>28</sup>. Sin embargo, en investigaciones como el Copenhagen City Heart Study realizado por Lange et al.<sup>24</sup>, reportaron una disminución del FEV1 de 39,5 mL/año en EPOC en comparación con 27,3 mL/año en pacientes con ACO y asma de inicio temprano. Sin embargo, los pacientes con peor pronóstico eran los ACO diagnosticados en asmáticos de inicio tardío, con una disminución del FEV1 de 49,6 mL/año. La DLCO ha sido menos estudiada, aunque parece ser similar entre pacientes EPOC y ACO, pero significativamente menor que en asmáticos<sup>10, 29</sup>. Los pacientes con ACO pueden presentar atrapamiento aéreo marcado, evidenciado por un mayor volumen residual en comparación con pacientes con asma o EPOC<sup>9, 29</sup>.

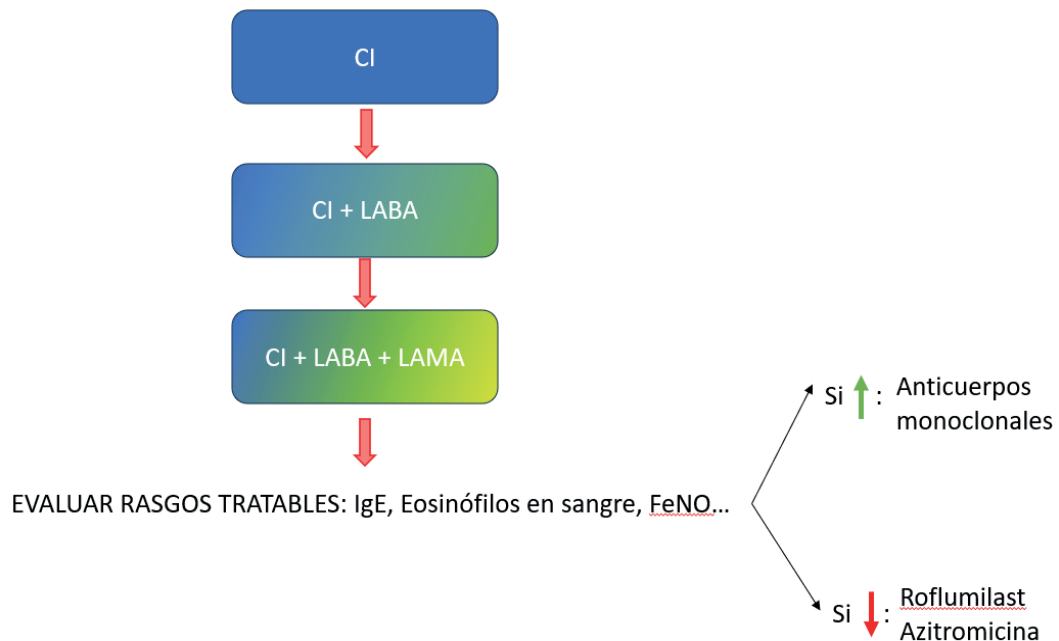
En resumen, la mayoría de los estudios han reportado una alta carga de síntomas asociada con el ACO a pesar de las diferencias en los criterios diagnósticos, con una frecuencia y gravedad significativamente mayores de exacerbaciones en comparación con pacientes con EPOC y con asmáticos.

## Tratamiento

Tanto la falta de consenso en la definición de ACO, como la exclusión de estos pacientes de los ensayos clínicos de EPOC y asma, dificulta la evaluación de la eficacia del tratamiento de este. Actualmente, las decisiones

sobre el tratamiento en estos pacientes deben guiarse según los datos fenotípicos, la gravedad de los síntomas, considerando si predomina la EPOC o el asma en el paciente con

ACO<sup>30</sup>. Se recomienda un tratamiento escalonado según la gravedad de los síntomas, similar a los algoritmos de tratamiento de asma o EPOC (véase Figura 1)<sup>7</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de ACO

**Nota:** Abreviaciones: ACO: Solapamiento asma y EPOC; CI: Corticoide inhalado; FeNO: Oxido nítrico exhalado; IgE: Inmunoglobulina E; LABA: Agonista Beta2 de larga duración; LAMA: Anticolinérgicos de larga acción.

**Fuente:** tomado de GINA-GOLD Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap<sup>7</sup>.

En los casos leves, la terapia inhalada con corticosteroides inhalados (CI) es adecuada, mientras que los pacientes sintomáticos de EPOC son tratados con broncodilatadores de larga duración. La diferencia clave está en que los CI en el asma se introducen antes y, en cambio, en los pacientes con EPOC en los casos con exacerbaciones frecuentes y/o eosinofilia<sup>7</sup>. Los CI mejoran los resultados en asma en cuanto a exacerbaciones, control de síntomas y función pulmonar<sup>31</sup>. Es importante señalar que los agonistas beta-2 de larga duración (LABA) se han asociado con un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma cuando se administran sin un CI, y no deben prescribirse como monoterapia en el asma<sup>32</sup>.

Por ello, se recomienda que siempre se prescriba un LABA junto con un CI en pacientes con ACO<sup>33</sup>. Además, estudios recientes han demostrado que el uso de CI/LABA en pacientes con ACO es seguro y eficaz<sup>34</sup>.

No existe evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de CI/formoterol “a demanda” para aliviar los síntomas además del tratamiento de mantenimiento en pacientes con ACO; sin embargo, esto parece ser una opción razonable, ya que un broncodilatador de acción prolongada con un inicio rápido de acción podría ser eficaz para el control de síntomas, y estos pacientes responden bien a los CI. La iniciación de un curso corto de CI/LABA en pacientes con EPOC en fases iniciales de

una infección del tracto respiratorio inferior ha demostrado reducir el riesgo de exacerbaciones graves<sup>35</sup>.

La combinación de triple terapia, es decir, CI/LABA/antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) ha sido eficaz en el asma al mejorar la función pulmonar y en la EPOC al reducir las exacerbaciones en comparación con CI/LABA<sup>36-38</sup>. Por lo tanto, si un paciente con ACO no está adecuadamente controlado con una combinación de CI/LABA, se debe considerar un LAMA como terapia adicional, sobre todo si presenta múltiples exacerbaciones.

Si un paciente con ACO sigue sin control a pesar de la triple terapia, pueden considerarse otras opciones terapéuticas. El roflumilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 que es eficaz en la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC y bronquitis crónica. Algunos estudios han observado que el roflumilast podría ser más efectivo en pacientes con EPOC con eosinófilos elevados en sangre<sup>39</sup>. Por otro lado, el roflumilast ha demostrado ser efectivo en el asma<sup>40</sup>; por lo tanto, es probable que los pacientes con ACO con tos crónica y producción de esputo se beneficien de este tratamiento para la prevención de exacerbaciones<sup>39</sup>. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos no han demostrado ser eficaces en la EPOC; sin embargo, pueden ser utilizados en pacientes con ACO con el fenotipo de asmático fumador<sup>41</sup>.

En pacientes con asma de moderada a grave, los anticuerpos monoclonales que se dirigen a las citoquinas inflamatorias tipo 2 han demostrado disminuir las exacerbaciones, los requerimientos de corticosteroides y mejorar la función pulmonar y la calidad de vida<sup>42, 43</sup>. Estas terapias dirigidas se han estudiado en la EPOC con resultados variados. Un estudio evaluó la respuesta al omalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a

la inmunoglobulina E, en pacientes con ACO en comparación con aquellos con asma<sup>44</sup>. Los participantes fueron evaluados al inicio y después de 6 meses de terapia y ambos grupos demostraron mejoras en el control de síntomas y calidad de vida. Otro estudio evaluó la eficacia de omalizumab durante 48 semanas de terapia y reportó mejoras similares en la tasa de exacerbaciones y el control de síntomas en sujetos con ACO o asma solo<sup>45</sup>. El mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-5) se ha probado en dos ensayos multinacionales de fase III, controlados con placebo, doble ciego y aleatorizados (METREX y METREO) en pacientes con EPOC en terapia triple y diferentes niveles de eosinófilos en sangre. Solo uno de los ensayos (METREX) alcanzó el objetivo primario de reducción significativa de exacerbaciones después de 52 semanas de mepolizumab frente a placebo en pacientes con un fenotipo eosinofílico<sup>46</sup>. No hubo mejoras en el Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, por sus siglas en inglés) ni en la puntuación en el cuestionario COPD Assessment Test (CAT, por sus siglas en inglés) en ninguno de los ensayos<sup>46</sup>. Finalmente, el uso de benralizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la subunidad alfa del receptor de IL-5, no mejoró las tasas de exacerbaciones en dos ensayos de fase III, aleatorizados, controlados con placebo que incluyeron a pacientes con EPOC moderada a grave con fenotipo eosinofílico y antecedentes de exacerbaciones<sup>47</sup>. Sin embargo, un análisis de subgrupos reveló que el benralizumab redujo las exacerbaciones en aquellos pacientes que, además de un fenotipo eosinofílico, también habían tenido tres o más exacerbaciones en el último año, función pulmonar deteriorada y una respuesta significativa al broncodilatador<sup>48</sup>. En el estudio BOREAS de Bhatt et al., un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y doble ciego, se evaluó la eficacia de dupilumab

en pacientes con EPOC y bronquitis crónica que presentaban inflamación tipo 2, evidenciada por recuentos elevados de eosinófilos. Los resultados demostraron que dupilumab redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas a graves en un 30 % en comparación con el placebo y mejoró la función pulmonar y la calidad de vida en estos pacientes, sugiriendo un posible beneficio en este grupo de pacientes<sup>49</sup>. En conjunto, estos hallazgos sugieren que las terapias dirigidas a la inflamación tipo 2 pueden ser beneficiosas en un subgrupo de pacientes con EPOC, en particular aquellos que sugieren un perfil similar al previamente definido como ACO, por lo que podrían estar indicados en estos pacientes.

## Pronóstico

Los resultados en cuanto a supervivencia de los pacientes con ACO se han analizado en estudios de cohorte y poblacionales, con resultados contradictorios. La mayoría de los estudios de cohorte muestran una mortalidad menor en ACO que en EPOC, aunque no frente a los pacientes con asma. Probablemente esto sea debido a las diferentes características de los pacientes con ACO, y también debido a una mejor respuesta al tratamiento médico (en particular a los corticosteroides inhalados)<sup>50,51</sup>. Son interesantes los resultados de un estudio de cohorte finlandés más reciente, donde se analizó durante 18 años la mortalidad total y específica de causa cardiovascular, respiratoria y neoplásica, en pacientes con asma, EPOC y ACO, en un total de 5 922 pacientes<sup>52</sup>. Reportaron que, aunque el asma y la EPOC se asociaron con una mayor mortalidad total y cardiovascular, el ACO no mostró una asociación significativa con la mortalidad total en toda la cohorte. Sin embargo, se observó que los pacientes con ACO que presentaban niveles de proteína C reactiva elevados tuvieron un aumento significativo en

el riesgo de muerte prematura, lo cual sugiere que la mortalidad en ACO podría estar influida por la inflamación sistémica de bajo grado.

La mayoría de los estudios poblacionales han reportado un aumento en la mortalidad en pacientes con ACO, probablemente debido a los criterios de definición que requieren la coexistencia de ambos diagnósticos (asma y EPOC), lo cual suele estar asociado con más visitas clínicas y una mayor gravedad<sup>24, 53</sup>.

## Conclusiones

Aunque existen diferencias en cuanto a la definición y al reconocimiento del ACO como una entidad fisiopatológica distinta, existe consenso en que las actuales clasificaciones de asma y EPOC no logran captar con precisión un subgrupo de pacientes con características fenotípicas particulares. Estos pacientes presentan una clínica distintiva y, sobre todo, una evolución que difiere de la observada en el asma y en la EPOC por separado. La identificación precisa de este fenotipo no solo permitiría el desarrollo de tratamientos más dirigidos, sino que podría mejorar los resultados clínicos, de forma similar a las estrategias personalizadas en asma y EPOC. Por lo tanto, se requiere especial atención en la detección de este subgrupo, tanto para avanzar en futuras investigaciones y estudios como para optimizar su manejo clínico mediante enfoques individualizados.

## Declaración de interés

Cristina Aljama has received speaker fees from FAES farma, Chiesi, AstraZeneca, Zambon, GSK and CSL Behring. Galo Granados has received speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Zambon and GlaxoSmithKline. Marc Miravittles has received speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Kamada, Chiesi, Cipla, Menarini, Rovi,

Bial, Sandoz, Takeda, Zambon, CSL Behring, Specialty Therapeutics, Grifols and Novartis, consulting fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Bial, Gebro Pharma, Kamada, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Ferrer, Mereo Biopharma, Verona Pharma, TEVA, Spin Therapeutics, pH Pharma, Novartis, Sanofi and Grifols and research grants from Grifols. Miriam Barrecheguren has received speaker fees from CSL Behring, Grifols, Chiesi, GlaxoSmithKline and Menarini, and consulting fees from CSL Behring and Boehringer Ingelheim.

## Referencias bibliográficas

1. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS). Opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:74-9.
2. 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(7):758-66.
3. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Vol. 14, A report of the conclusions of a Ciba guest symposium. *Thorax*; 1959. pp. 286-99.
4. Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis*. Assen, the Netherlands: Royal van Gorcum; 1962.
5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2007 Update. *Can Respir J*. 2007;14(suppl b): 5B-32B.
6. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, Pérez de Llano L, Quirce S, Román-Rodríguez M, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53(8):443-9.
7. GINA-GOLD Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap. Disponible en (accedido el 4 de Noviembre de 2024): <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf>
8. Barnes PJ. Asthma-COPD overlap. *Chest*. 2016;149(1):7-8.
9. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology*. 2020;25(8): 836-49.
10. Boulet LP, Boulay MÈ, Dérial JL, et al. Asthma-COPD Overlap Phenotypes and Smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD*. 2018;15(2):130-8.
11. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7): 247-57.
12. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(1):69-81.

13. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):664-73.
14. Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Naderi N, Barrecheguren M, Dehghan A, Bourbeau J. Investigating Fractional Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma-COPD Overlap (ACO): A Scoping Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(4):377-91.
15. 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: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(2):163-70.
16. 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(7):1053-60.
17. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, Price D, Bateman ED, Bjermer L, et al. Prevalence and Characteristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Routine Primary Care Practices. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(9):1143-50.
18. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014;108(8):1091-9.
19. Jo YS, Hwang Y II, Yoo KH, Kim TH, Lee MG, Lee SH, et al. Effect of Inhaled Corticosteroids on Exacerbation of Asthma-COPD Overlap According to Different Diagnostic Criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1625-1633.e6.
20. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):229.
21. Hiles SA, Gibson PG, McDonald VM. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, <scp>COPD</scp> and <scp>asthma-COPD</scp> overlap. *Respirology*. 2021;26(1):52-61.
22. Nielsen M, Bårnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
23. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *COPD*. 2014;11(3):256-66.
24. Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):454-62.
25. Menezes AMB, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype. *Chest*. 2014;145(2):297-304.
26. Lee H, Kim S, Kim B, Lee Y, Lee HY, Ban G, et al. Characteristics of Specialist-Diagnosed Asthma-COPD Overlap in Severe Asthma: Observations from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). *Allergy*. 2021;76(1):223-32.

27. Fu J, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal Changes in Clinical Outcomes in Older Patients with Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome. *Respiration*. 2014;87(1):63-74.
28. Park HY, Lee SY, Kang D, Cho J, Lee H, Lim SY, et al. Favorable longitudinal change of lung function in patients with asthma-COPD overlap from a COPD cohort. *Respir Res*. 2018;19(1):36.
29. Lee HY, Kang JY, Yoon HK, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, et al. Clinical Characteristics of Asthma Combined with COPD Feature. *Yonsei Med J*. 2014;55(4):980.
30. Maselli DJ, Hanania NA. Management of asthma COPD overlap. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019;123(4):335-44.
31. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson S V, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2003;361(9363):1071-6.
32. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
33. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, Hanania NA, Hersh CP, Adams SG, et al. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2019;155(1):168-77.
34. Amegadzie JE, Gorgui J, Acheampong L, Gamble JM, Farrell J, Gao Z. Comparative safety and effectiveness of inhaled bronchodilators and corticosteroids for treating asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*. 2021;58(3):344-59.
35. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ 2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1136-46.
36. 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(8):741-50.
37. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD011721.
38. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69-84.
39. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(10):1268-78.
40. Bateman ED, Goehring UM, Richard F, Watz H. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):142-9.

41. Price D, Popov TA, Bjermer L, Lu S, Petrovic R, Vandormael K, et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):763-71.
42. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003559.
43. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.
44. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population with Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest.* 2017;151(1):78-89.
45. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1629-33.
46. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1613-29.
47. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1023-34.
48. Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):158-70.
49. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-14.
50. Peltola L, Päätsi H, Harju T. COPD Comorbidities Predict High Mortality—Asthma-COPD-Overlap Has Better Prognosis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2020;17(4):366-72.
51. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Eur J Intern Med.* 2016;34:72-7.
52. Mattila T, Vasankari T, Kauppi P, Mazur W, Härkänen T, Heliövaara M. Mortality of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap during an 18-year follow up. *Respir Med.* 2023;207:107112.
53. Baarnes CB, Andersen ZJ, Tjønneland A, Ulrik CS. Incidence and long-term outcome of severe asthma—COPD overlap compared to asthma and COPD alone: a 35-year prospective study of 57,053 middle-aged adults. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:571-9.