

Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional

José Luis Che-Morales,^a
 Jorge Valle-Piña,^a
 Jaber Carrillo-Chan^a

Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: clinical-functional profile

Background: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects 1 in 10 individuals worldwide. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS) have more symptoms, exacerbations and worse pulmonary function.

Objective: To evaluate the clinical-functional profile with ACOS who are detected in a second level clinic.

Methods: Retrospective study; 466 patients 18 years and older with COPD and asthma with acceptable spirometries were analyzed. ACOS definition proposed by Montes de Oca and colleagues was used. Patients were divided in three groups: Asthma, COPD and ACOS. Differences were estimated with Chi square and ANOVA with Bonferroni's adjustment.

Results: 79.1% were diagnosed with asthma, 8.1% COPD and 12.6% ACOS. ACOS patients were more symptomatic; the exacerbation frequency during the last year was greater (Asthma: 24.9% vs. COPD: 15.8% vs. ACOS: 39%; $p = 0.036$); in patients with ACOS the magnitude of change in pulmonary function was greater than those with asthma ($p = 0.000$). The severity of obstruction was worse among those patients with COPD and ACOS. Having medical diagnosis of ACOS, dyspnea mMRC >2 and ACT <15 increased the probability of exacerbation during last the year.

Conclusion: The prevalence of ACOS was 12.6% in our group. The patients with ACOS had the worst disease control, more frequency of previous exacerbations and more severity in lung function.

Keywords

Asthma
 Pulmonary Disease,
 Chronic Obstructive
 Prevalence

Palabras clave

Asma
 Enfermedad Pulmonar
 Obstructiva Crónica
 Prevalencia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma tienen una prevalencia del 10% en la población general.^{1,2} Se ha documentado que los costos en la atención de los pacientes con sobreposición de ambas enfermedades (ACOS, síndrome de sobreposición asma-EPOC, por sus siglas en inglés) son del doble en comparación con los de los enfermos que las padecen de manera individual. Lo anterior puede ser explicado debido a que expresan un curso clínico más grave y mayor frecuencia de exacerbaciones.³ El diagnóstico puede generar modificaciones en el tratamiento, tales como el uso de esteroides inhalados tempranamente.¹

El ACOS es una entidad pobremente definida, por ende, se han desplegado esfuerzos significativos para su estudio, sin embargo la falta de evidencia sólida en su caracterización y definición da pie a que los lineamientos internacionales la definan vagamente como la coexistencia de datos clínico-biológico-fisiológicos de asma y EPOC en ciertos individuos susceptibles.^{1,2} En ese sentido, se han propuesto varios criterios diagnósticos con el objetivo de sistematizar sus características, pero los resultados han sido heterogéneos y dependientes de las variables de agrupación.⁴ En consecuencia, en diversas fuentes se registra una prevalencia de ACOS en pacientes con asma de entre el 13.3 y 61%, y en pacientes con EPOC de entre el 12.1 y 55.2%.⁵ Esto cobra mayor relevancia en nuestro medio, pues de acuerdo con el proyecto PLATINO, en Latinoamérica la frecuencia de ACOS difiere de manera sustancial (2.3-26%) comparativamente con otras regiones geográficas.⁵ Esta variación en las cifras epidemiológicas invita a reflexionar no solo en la precisión de los criterios diagnósticos, sino en las diferencias fenotípicas presentes en los diferentes grupos poblacionales.⁶

Por todo lo anterior, los autores pretendemos describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con ACOS y compararlos con pacientes con asma y EPOC, con el objetivo de contribuir a una mejor identificación de la enfermedad.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo en el cual se analizaron 972 archivos clínicos consecutivos de pacientes referidos a espirometría en el período comprendido entre junio de 2015 hasta julio de 2017. El 48% de los casos (466 individuos) tenían diagnóstico de asma o EPOC otorgado por un médico

Recibido: 08/06/2018

Aceptado: 13/01/2020

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Atención Ambulatoria No. 1, Departamento de Neumología e Inhaloterapia. Mérida, Yucatán, México

Comunicación con: José Luis Che Morales
 Teléfono: 99 9611 8530, extensión 61751
 Correo electrónico: neumo24che24@gmail.com

Introducción: el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afectan a uno de cada 10 individuos a nivel mundial. Su coexistencia (ACOS) se traduce en mayor frecuencia de síntomas, agudizaciones y en peor función pulmonar.

Objetivo: evaluar el perfil clínico-funcional de los pacientes con sobreposición asma-EPOC.

Métodos: estudio transversal y retrospectivo; se analizaron a 466 pacientes mayores de 18 años con asma y EPOC con espirometrías aceptables. Se usó la definición de ACOS propuesta por Montes de Oca *et al.* Los pacientes se dividieron en tres grupos: asma, EPOC y ACOS. Se estimaron las diferencias con Chi cuadrada y ANOVA con ajuste de Bonferroni.

Resultados: el 79.3% de los pacientes tuvo diagnóstico de asma, el 8.1% de EPOC y el 12.6% de ACOS. Los pacientes con ACOS fueron más sintomáticos; la frecuencia de una exacerbación en el año previo fue significativamente mayor en ellos (asma: 24.9% vs. EPOC: 15.8% vs. ACOS: 39%; $p = 0.036$); En los pacientes con ACOS, la magnitud del cambio en función pulmonar fue mayor al compararse con los pacientes con asma ($p = 0.000$). La gravedad de la obstrucción fue mayor entre los grupos de EPOC y ACOS ($p = 0.000$). Tener el diagnóstico de ACOS, disnea mMRC > 2 y ACT < 15 otorgaron una probabilidad mayor de exacerbaciones el año previo.

Conclusión: la prevalencia de ACOS fue de 12.6%. Los pacientes con ACOS tenían peor control de la enfermedad, más frecuencia de exacerbaciones previas y mayor gravedad de la función pulmonar.

y corroborado por un neumólogo de acuerdo con los lineamientos GINA (*Global Initiative for Asthma*, por sus siglas en inglés) y GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, por sus siglas en inglés), los cuales fueron incluidos en el análisis final. Las espirometrías y las evaluaciones clínicas fueron realizadas en una unidad de segundo nivel de atención (Unidad Médica de Atención Ambulatoria No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social [UMAA-IMSS] en Mérida, Yucatán, México).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con sospecha diagnóstica confirmada de asma o EPOC referidos desde las unidades de medicina familiar y hospitales generales regionales del IMSS de la Delegación Yucatán, y en quienes se realizaron maniobras espirométricas con grado de calidad A o B. Se excluyeron los casos con diagnósticos distintos a asma o EPOC, aquellos que no cumplieran las definiciones clínicas o espirométricas de las patologías en cuestión y las espirometrías con grado de calidad distinta (no A o B).

Todas las espirometrías fueron realizadas en el gabinete de espirometría de la UMAA-IMSS por dos técnicos debidamente capacitados y por un neumólogo bajo los estándares de calidad de la NIOSH (Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional, por sus siglas en inglés) y los lineamientos vigentes establecidos por la Sociedad Americana del Tórax/Sociedad Respiratoria Europea (ATS/ERS, por sus siglas en inglés).⁷ Los predichos utilizados fueron de Pérez Padilla *et al.* El equipo fue un espirómetro de turbina MicroLab™ (Carefusion, 2011, Alemania) calibrado diariamente.

Para su estudio, los pacientes fueron agrupados de acuerdo con los criterios vigentes de asma, sobreposición de asma-EPOC (ACOS) y EPOC descritos en el estudio PUMA.⁵ Se identificó al paciente con a) EPOC: si la espirometría demostraba una relación $VEF_1/CVF < 0.70$; b) asma: diagnóstico médico de asma o sibilancias en el último año asociado a reversibilidad (delta de cambio de VEF_1 o CVF posbroncodilatador $> 12\%$ y 200 mL); c) ACOS: relación $VEF_1/CVF < 0.70$ asociado a diagnóstico previo de asma o relación $VEF_1/CVF < 0.70$ asociado a sibilancias en el último año y reversibilidad (delta de cambio de VEF_1 o CVF posbroncodilatador $> 12\%$ y 200 mL).

Finalmente, se recolectaron las siguientes variables: edad, género, tabaquismo e intensidad (paquetes/año), diagnóstico previo de asma, tiempo de duración y edad de inicio, síntomas, escala ACT (escala de control de asma), CAT (escala de síntomas de EPOC), escala de disnea modificada del Consejo de Investigación Médica (mMRC), tratamiento farmacológico actual, antecedentes de exacerbaciones y número de las mismas en el año previo, peso, estatura, índice de masa corporal, volúmenes y flujos espirométricos pre y posbroncodilatador. Todos los datos fueron resguardados en la computadora del servicio de Inhaloterapia y protegidos mediante contraseña. Dado que fue un estudio retrospectivo de revisión de expedientes de pacientes atendidos consecutivamente no fue necesario un cálculo de tamaño de muestra.

Análisis estadístico

Las variables continuas y las categóricas se expresan en medias con desviación estándar ($\pm DE$), medianas con intervalo intercuartílico (IIC) y en frecuencias y porcentajes, respectivamente. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) según correspondiera; se realizó análisis *post-hoc* de Bonferroni para localizar las diferencias entre ellos. Finalmente, se estimó la razón de momios para exacerbaciones en el año previo a la valoración inicial. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ bimarginal. Se utilizó el programa SPSS versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EUA).

Resultados

Datos demográficos

Se analizaron 466 pacientes, de los cuales el 79.3% tuvieron diagnóstico de asma, 8.1% de EPOC y 12.6% de ACOS. La media de edad fue menor en los pacientes con

asma (52.3 ± 16.2) comparada con los pacientes con EPOC y ACOS ($p < 0.000$); la distribución de mujeres fue mayor en los casos de asma ($p < 0.000$), menor en el grupo de EPOC y muy similar con respecto a los masculinos en el grupo ACOS. El índice tabáquico fue mayor en los pacientes con EPOC con respecto a los otros dos grupos de estudio (mediana: 15; IIC: 15-39.2, $p < 0.000$) (**cuadro I**).

Asma

El 27% de los casos con asma, más del 40% de los sujetos con ACOS y 8% de los casos con EPOC tenían antecedente hereditario de asma y/o alergias ($p = 0.001$). Un total de 6 de cada 10 y 8 de cada 10 casos de asma y ACOS respectivamente, ya habían sido diagnosticados previamente en algún momento de su vida ($p = 0.000$); por otra parte, el 80% de los casos de ACOS tenían una duración con asma de más de 15 años, significativamente mayor al grupo de asma ($p = 0.006$) (**cuadro I**).

Síntomas y escalas de control/impacto de la enfermedad

Las sibilancias fueron más prevalentes en los asmáticos al compararlos con ACOS y EPOC ($p < 0.000$), sin embargo, la expectoración fue el dato más frecuentemente reportado por los pacientes con ACOS, hecho significativamente distinto a los otros dos grupos ($p = 0.003$). Por otra parte, se observó una tendencia de mayor prevalencia en el síntoma de dolor torácico en los pacientes con ACOS ($p = 0.06$) (**cuadro I**). No se observaron diferencias significativas en la presencia de disnea y su gravedad entre los tres grupos ($p > 0.05$ en ambos rubros, respectivamente). Cabe destacar que la puntuación de CAT fue similar entre los tres conjuntos de pacientes, pero es llamativo que, en todos ellos, los síntomas eran mayores a 10 puntos, es decir, había un impacto importante de la enfermedad en la vida cotidiana ($p > 0.05$). Los puntajes obtenidos y la clasificación del control en la evaluación del control de asma (ACT) no fue distinta entre los grupos de asma frente a los de ACOS; lo contrario se observó entre EPOC y ACOS ($p = 0.026$) (**cuadro I**).

Cuadro I Datos demográficos de la población ($n = 466$)

Variables	Asma ($n = 369$)	EPOC ($n = 38$)	ACOS ($n = 59$)	Valor de p
Edad	52.3 ± 16.2	69 ± 10.1	61 ± 15.1	0.000*#
Femenino	283 (76.7)	15 (39.5)	33 (55.9)	0.000
IMC (Kg/m^2)	31 ± 6.5	26.9 ± 5.8	27.5 ± 4.4	0.000*#
Tabaquismo (paq/año)	0 (0-0)	15 (15-39.7)	0 (0-1.2)	0.00* [§]
Años de duración de asma	31.8 ± 24.7		40.8 ± 23.5	0.01
> 15 años	247 (66.9)		50 (84.7)	0.006
Síntomas y escalas				
Sibilancias	177 (48)	6 (15.8)	37 (62.7)	0.000
Dolor torácico	158 (42.8)	10 (26.3)	31 (52.5)	0.050
Expectoración	180 (48.8)	23 (60.5)	42 (71.2)	0.003
Disnea	302 (81.8)	31 (81.6)	53 (89.8)	NS
CAT	17 (10-25)	16 (16-25)	19 (13-26)	NS
ACT	18 (14-21.2)	20 (20-22)	16 (12-20)	0.026 [§]
ACT descontrolado	103 (27.9)		20 (33.9)	NS
ACT control parcial	103 (27.9)		11 (18.6)	NS
ACT controlado	115 (31.2)		13 (22)	NS
Exacerbaciones el año previo				
Una exacerbación	92 (24.9)	6 (15.8)	23 (39)	0.036
Dos exacerbaciones	12 (3.3)	1 (2.6)	3 (5.1)	NS

Las variables están expresadas en frecuencias proporciones n (%) y en medias con desviación estándar o medianas con intervalo intercuartil según corresponda

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; IMC: Índice de Masa Corporal; (paq/año): número de paquetes/año; CAT: Cuestionario de evaluación de la EPOC; ACT: Cuestionario de control de asma; NS: No significativo

*significativa Asma vs. EPOC; #significativa Asma vs. ACOS; §significativa EPOC vs. ACOS. ANOVA con ajuste de Bonferroni

Exacerbaciones

La frecuencia de una exacerbación en el año previo fue significativamente mayor en los casos de ACOS (asma [24.9%] frente a EPOC [15.8%] frente a ACOS [39%]; $p = 0.036$) (**cuadro I**).

Función pulmonar

En el **cuadro II** se pueden observar las variables obtenidas de los tres grupos de estudio. Seis de cada 10 pacientes de cada uno de los tres grupos referían que la espirometría realizada fue la primera en toda su vida (**cuadro II**); dicha respuesta fue más frecuente en los casos de ACOS ($p = 0.000$).

En las maniobras posbroncodilatador, los pacientes con asma experimentaron normalización CVF y el VEF₁ a diferencia de los otros dos grupos con EPOC y ACOS, sin embargo, la magnitud del cambio en litros y porcentaje del predicho fue mayor en los pacientes con ACOS al compararse con los pacientes con asma ($p = 0.000$). Por otra parte, la frecuencia de pacientes con delta de cambio de

CVF > 12% y 0.2 L y 15% y 0.4 L fue mayor en los pacientes con ACOS con respecto a los pacientes con asma, sin embargo, este fenómeno solo se observó en los asmáticos en lo respectivo al delta de VEF₁ > 12% y 0.2 L ($p = 0.000$) (**cuadro II**).

Gravedad de la obstrucción

Solamente el 50% de los pacientes con asma tuvo una función pulmonar normal (**cuadro II**). La gravedad de la obstrucción fue mayor entre los grupos de EPOC y ACOS, sin embargo, hubo mayor proporción de graves y muy graves en EPOC comparativamente con los pacientes del grupo ACOS ($p = 0.000$).

Riesgo de exacerbaciones

En el **cuadro III** se muestra la razón de momios (OR) de haber cursado una o más exacerbaciones el año previo a la evaluación inicial. Todas las variables exploradas fueron controladas de acuerdo con la edad, género, obesidad,

Cuadro II Función pulmonar ($n = 466$)

Variables	Asma ($n = 369$)	EPOC ($n = 38$)	ACOS ($n = 59$)	Valor de p
Primera espirometría/Vida	241 (65.3)	24 (63.2)	40 (67.8)	0.000
Maniobra post-BD				
CVF (%)	80.2 ± 16.3	71.9 ± 15.8	76.1 ± 18	0.01*
CVF delta (%)	4.6 ± 10.4	12.1 ± 10.1	13.4 ± 11.4	0.000* [#]
Delta de cambio 12% y 0.2 Litros	57 (15.4)	16 (42.1)	27 (45.8)	0.000
Delta de cambio 15% y 0.4 Litros	18 (4.9)	7 (18.4)	12 (20.3)	0.000
VEF ₁ (%)	83.5 ± 17.1	53.9 ± 16.6	58.3 ± 15	0.000* [#]
VEF ₁ delta (%)	7.14 ± 9	12.5 ± 9.8	15.5 ± 12	< 0.003* [#]
Delta de cambio 12% y 0.2 Litros	61 (16.5)	9 (23.7)	24 (40.7)	0.000
Delta de cambio 15% y 0.4 Litros	1.2 (3.3)	0.00	1 (1.7)	NS
Rel. VEF ₁ /CVF (%)	84.6 ± 6.7	58.1 ± 10	60 ± 9.7	0.000* [#]
Gravedad de la Obstrucción (GOLD 2018)				
GOLD-I		5 (13.2)	5 (8.5)	NS
GOLD-II		15 (39.5)	36 (61)	0.030
GOLD-III		10 (26.3)	16 (27.1)	NS
GOLD-IV		4 (10.5)	2 (3.4)	NS

Las variables están expresadas en frecuencias proporciones n (%) y en medias con desviación estándar o Medianas con intervalo intercuartilar según corresponda

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; Post-BD: Posbroncodilatador; CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF₁: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; Rel. VEF₁/CVF: Relación VEF₁/CVF; NS: No significativo

*significativa Asma vs. EPOC; [#]significativa Asma vs. ACOS; [§]significativa EPOC vs. ACOS. ANOVA con ajuste de Bonferroni

estatus económico, tabaquismo, duración del asma y dosis de glucocorticoides inhalados. Tener el diagnóstico de ACOS, un nivel de disnea mayor o igual a mMRC: 2 y una evaluación de control de asma por debajo de 15 puntos otorgaron un mayor riesgo o probabilidad de haber cursado con dichas exacerbaciones (OR: 2.1, IC95%: 1.2-3.6; OR: 1.7, IC95%: 1.1-2.6; OR: 2.4, IC95%: 1.5-3.7, respectivamente $p < 0.01$). Por el contrario, tener un ACT mayor de 20 puntos confirió una menor probabilidad (OR: 0.36; $p = 0.000$).

Discusión

Los principales hallazgos del presente trabajo son: 1) el 12.6% de los pacientes estudiados cumplieron criterio de ACOS; 2) 8 de cada 10 pacientes con ACOS tenían el diagnóstico previo de asma y eran más sintomáticos; 3) casi el 70% de los pacientes con ACOS nunca se habían realizado una espirometría; 4) los pacientes con ACOS tuvieron peor función pulmonar que los pacientes con asma, pero con gravedad similar a los pacientes con EPOC; 5) los pacientes con ACOS tuvieron mayor reversibilidad con respecto a los asmáticos, y 6) los sujetos con diagnóstico de ACOS, con disnea mayor o igual a 2 en mMRC y con ACT < 15 puntos presentaron mayor probabilidad de haber cursado con exacerbaciones en el año previo.

De acuerdo con diversos autores, la prevalencia estimada de ACOS oscila entre el 15-60% y en ocasiones depende de la evaluación del médico, la edad del diagnóstico o cuando la definición se basa en criterios espirométricos.^{4,8,9}

En el presente estudio, la prevalencia de ACOS en pacientes con sospecha de enfermedad obstructiva fue de 12.6%, similar a lo publicado en PLATINO¹⁰ y PUMA.⁵ En el primero, la frecuencia reportada fue de 11.6% pero cabe hacer hincapié en que los pacientes fueron reclutados de la población general, con el objetivo de hacer una búsqueda intencionada de pacientes con EPOC. En el estudio PUMA, Montes de Oca *et al.* registraron una prevalencia de ACOS

de entre 9.9% y 17.9% con criterios clínicos y espirométricos.⁵ En el presente trabajo, los pacientes fueron enviados a nuestro centro de referencia con los diagnósticos presuntivos de asma o EPOC, algunos por primera vez y otros como parte de su seguimiento; por lo tanto, a pesar de estas diferencias, las definiciones utilizadas por nuestro grupo de trabajo para clasificar a pacientes con ACOS pueden ser instrumentos válidos y consistentes para identificarlos en sitios de referencia de enfermedades obstructivas. Cuando se agruparon los pacientes de acuerdo con la primera parte de la definición (relación VEF₁/CVF fija + antecedente de asma), la frecuencia fue de 10.9%; por otra parte, la segunda definición (relación VEF₁/CVF fija + sibilancias + reversibilidad) fue de 0.8%, muy por debajo de lo reportado por PUMA y PLATINO. Otros criterios propuestos incluyen determinación de niveles de IgE, eosinofilia periférica y en esputo, así como contar por lo menos con dos espirometrías separadas con reversibilidad; diversos autores han reportado su utilidad no solo para la clasificación, sino para guiar el tratamiento de manera personalizada, pero a costa de añadir mayor complejidad al estudio de este grupo de pacientes.⁴

Uno de los hallazgos más importantes fue que el 88% de los pacientes que se clasificaron como ACOS tenía el diagnóstico previo de asma, con una mediana de edad de inicio de 15 años. El antecedente de asma otorgado por un médico ha sido propuesto como criterio diagnóstico de ACOS y es actualmente materia de debate debido a que, frecuentemente, a los pacientes no se les ha realizado una espirometría, no todos los individuos con asma tienen síntomas típicos o responden igual a los corticosteroides inhalados, situación que influye en el diagnóstico, e inclusive, al indagar acerca de los antecedentes de asma en la infancia, el 50% de los enfermos clasifica de manera inadecuada sus síntomas.¹¹ A pesar de lo anterior, en algunos estudios longitudinales han demostrado que la limitación al flujo de aire en edades tempranas puede persistir hasta la edad adulta; otras hipótesis postulan que exposiciones a otros factores de riesgo (infecciones, humos diversos, etc.) y los pacientes con pulmones pequeños tienen un riesgo mayor de desarrollar obstrucción fija.^{12,13}

Cuadro III Razón de momios de haber cursado con una o más exacerbaciones en el año previo*

Variable	OR	IC95%	Valor de p
ACOS	2.1	1.2-3.6	0.014
Disnea mMRC > 2	1.7	1.1-2.6	0.010
ACT controlado	0.36	0.22-0.61	0.000
ACT control parcial	1.1	0.6-1.7	0.710
ACT descontrolado	2.4	1.5-3.7	0.000

*Controlado por edad, genero, tabaquismo y duración del asma

OR: Razón de momios; ACOS: Síndrome de sobreposición asma-EPOC; mMRC: Escala de disnea del consejo de investigación médica; ACT: Cuestionario de control de asma

En nuestro estudio, cerca del 85% de los pacientes con ACOS tenía una duración promedio de asma de 40 años. A este respecto, Bonten *et al.*, en un trabajo donde evaluaron seis criterios actuales para diagnóstico de ACOS, encontraron que la duración de asma (40-45 años de evolución) era más frecuente cuando la definición incluía el autorreporte de EPOC y asma al mismo tiempo, o si existía tabaquismo de al menos 10 paquetes/año, relación VEF₁/CVF fija y diagnóstico de asma antes de los 40 años.¹⁴

Los pacientes con ACOS tenían mayor frecuencia de sibilancias, dolor torácico y expectoración que los pacientes con EPOC y asma, tal como diversos autores lo han reportado en trabajos previos.^{8,10,15,16}

Un hallazgo importante fue que 7 de cada 10 casos de ACOS nunca se habían realizado una espirometría previamente. El grupo de estudio PUMA demostró un subdiagnóstico de EPOC hasta en un 77%, principalmente por falta de disponibilidad de espirómetros y por la baja frecuencia de solicitud de estudios espirométricos por parte de los médicos.¹⁷ Además, muchos pacientes, sobre todo adultos mayores, tienen pobre percepción de los síntomas a pesar de tener deterioro en la función pulmonar; algunos enfermos se lo atribuyen a la mala condición física, al proceso de envejecimiento o a la obesidad.¹⁸ Dichas aseveraciones no pudieron ser exploradas directamente en nuestro grupo.

Los pacientes clasificados como ACOS que se estudiaron en nuestro centro tenían más deterioro de la función pulmonar que sus contrapartes de asma y EPOC, tal como se ha reportado por Menezes, Chung y Milanese;¹⁶ sin embargo, los valores mejoraron en las maniobras pos-BD, quedando en magnitud similar a los pacientes con EPOC, lo que puede ser atribuible a la gran reversibilidad que el ACOS suele mostrar. Este dato es distinto a lo observado en el estudio PLATINO, en donde los pacientes con ACOS no mejoraron de manera sustancial posterior al BD tanto en CVF como en VEF₁ y siempre quedaron por debajo de la función pulmonar exhibida por los pacientes de asma y EPOC.¹⁰ Nuestro grupo no tiene una respuesta precisa al comportamiento de la reversibilidad en los pacientes con ACOS, sin embargo, pensamos que una cantidad considerable de pacientes de este grupo en realidad son individuos con asma en fase de remodelación y el tipo de inflamación predominante en su vía aérea podría ser eosinofílica, situación que se ha relacionado con hiperrespuesta bronquial incrementada.¹⁹ Por otra parte, otra explicación puede radicar en dos vertientes: 1) nuestra muestra de pacientes proviene de una región donde el asma ocupa el primer lugar a nivel nacional y 2) el asma es el principal diagnóstico de envío a nuestro centro.²⁰ Independientemente de estas observaciones, nuestros hallazgos revelan que los pacientes con ACOS tienen un mayor delta de cambio (12%-200 mL y 15%-400 mL) en la CVF, tal como lo describen Barrecheguren *et al.* en su cohorte.²¹ Otras semejanzas con nuestro grupo de estudio fueron que el ACOS era más frecuente en mujeres y tenían menor índice tabáquico, así como una edad mayor a 60 años.²¹

Nuestros pacientes con ACOS tenían más frecuencia de exacerbaciones previas. Estos resultados son congruentes con los reportes de Montes de Oca, Menezes y

Barrecheguren.^{5,10,21} En el trabajo de Montes de Oca *et al.*, el riesgo ajustado de exacerbaciones el año previo fue similar al de nuestros pacientes (OR: 2.2, IC95%: 1.1-4.39 y OR: 2.1, IC95%: 1.2-3.6, para PUMA y nuestro trabajo, respectivamente),¹⁰ controlando edad, género, tabaquismo y duración del asma. Finalmente, el cuestionario de control de asma (ACT), los rangos de descontrol y el nivel de disnea (mMRC >2 puntos) también se relacionaron con exacerbaciones previas, situación que reafirma la necesidad de lograr el objetivo de control en este grupo de pacientes,^{2,22} ya que los individuos con ACT en rangos de control tuvieron un factor de protección (OR: 0.36, IC95%: 0.22-0.61, $p = 0.000$).

En la actualidad existe una necesidad creciente de entender el comportamiento de ACOS debido a la falta de unificación de los criterios clínicos en pacientes que no tienen los síntomas clásicos de asma o EPOC, e incluso, la Iniciativa Global de Asma 2019 propone sugerencias pero sin indicar cuántos y cuáles son los más relevantes para el diagnóstico.²³ Cosío y Miratvilles hacen énfasis en que los pacientes con asma y espirometría compatible con relación VEF₁/CVF sin antecedente de tabaquismo deben clasificarse como pacientes con asma y obstrucción fija, dado que el humo de cigarrillo conlleva a un proceso fisiopatológico distinto al observado en las vías respiratorias de los asmáticos sin dicho antecedente. El impacto principal es el entendimiento de las divergencias en la historia natural de la enfermedad de ambas enfermedades y en el riesgo/beneficio de la indicación de glucocorticosteroides inhalados, dado que, por ejemplo, un grupo de pacientes con EPOC y tabaquismo pueden tener un componente eosinofílico de fondo sin haber tenido el diagnóstico previo de asma.^{24,25}

El presente trabajo tiene varias limitaciones, en primer lugar, el diseño retrospectivo favorece sesgos naturales en la recolección de la información. En segundo lugar, el hecho de no haber incluido la determinación de biomarcadores tales como eosinófilos periféricos, en esputo y cuantificación de IgE, lo que impide sacar conclusiones más completas y dar una explicación a la fisiopatología de la enfermedad en este grupo; sin embargo, los autores creemos que con las herramientas disponibles en ambientes con recursos limitados puede ser suficiente para caracterizar y, sobre todo, diferenciar a los enfermos con asma y obstrucción fija. En tercer lugar, los criterios diagnósticos utilizados son distintos a los establecidos por otros autores, lo que limita la generalización de nuestros resultados.

Finalmente, pese a lo anterior, consideramos que los hallazgos derivados de esta amplia muestra de pacientes con enfermedad obstructiva pueden ser de utilidad en la toma de decisiones en los distintos niveles de atención en nuestro medio.

Conclusiones

La prevalencia de ACOS encontrada en el presente trabajo fue de 12.6%. Los pacientes con ACOS tuvieron peor control de la enfermedad, más frecuencia de exacerbaciones previas y mayor gravedad de la función pulmonar, comparativamente con los pacientes con asma.

Agradecimientos

Los autores reconocen de manera póstuma el trabajo y la contribución del técnico en inhaloterapia Amir Burgos Nieves.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Fontana, WI, USA: GOLD; 2018. Disponible en: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2018>.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Disponible en: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.
- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern D, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compare with Patient with Asthma Alone. *Value Health* 2015;18(6):759-66.
- Bateman E, Reddel H, N van Zyl-Smit R, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):719-28.
- Montes de Oca M, Laucho-Contreras M, López Varela M, Casas A, Schiavi E, Mora J. Asthma COPD overlap Syndrome (ACOS) in primary Care of four Latin America Countries: the PUMA study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17(1):69. DOI: 10.1186/s12890-017-0414-6.
- Nielsen M, Barnes C, Ulrik C. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome – a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54. DOI: 10.2147/COPD.S85363.
- Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-338.
- de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
- Lee J, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps B, Wenzel S, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007;132(6):1882-9.
- Menezes A, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister F, López-Varela M, et al. Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype COPD-Asthma. *Chest*. 2014;145(2):297-304.
- Tho N, Park H, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016;21(3):410-8.
- Martinez F. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(3):272-7.
- Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. 2012;42(1):83-8.
- Bonten T, Kasteleyn M, Mutsert R, Hiemstra P, Rosendaal F, Chavannes N, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):pii.1602008. DOI: 10.1183/13993003.02008-2016.
- Miravittles M, Soriano J, Ancochea J, Muñoz L, Durán-Taurelia 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.
- Nielsen M, Boslev C, Suppli C. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome – a systematic review. *International Journal of COPD*. 2015;10:1443-54. DOI: 10.2147/COPD.S85363.
- Casas-Herrera A, Montes de Oca M, López-Varela M, Aguirre C, Schiavi E, Jardim J, et al. COPD Underdiagnosis and Misdiagnosis in a High-Risk Primary Care Population in Four Latin American Countries. A Key to Enhance Disease Diagnosis: The PUMA Study. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152266. DOI: 10.1371/journal.pone.0152266.
- Abramson M, Perret J, Dharmage S, McDoland V, McDoland C. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. *International Journal of COPD*. 2014;9:945-962. DOI: 10.2147/COPD.S46761.
- Zeki A, Schivo M, Chan A, Albertson T, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy (Cairo)*. 2011;2011:861926. DOI: 10.1155/2011/861926.
- Dirección General de Epidemiología. Información Epidemiológica de Morbilidad. Anuario 2011. México, DF.: SUIVE/DGE/SALUD/Información Epidemiológica de Morbilidad; 2011. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2011/morbilidad/nacional/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_grupo_edad.pdf
- Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1745-52. DOI: 10.2147/COPD.S87025
- Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto L, Lehtimäki L, Haanpää J, Niemelä O, et al. Differences between asthma-COPD overlap syndrome and adult-onset asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(5):pii.1602383. DOI: 10.1183/13993003.02383-2016.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Fontana, WI, USA: GOLD; 2019. Disponible en: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2019>.
- Miravittles M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments. *Eur Respir J*. 2017;49:1700506 DOI: 10.1183/13993003.00506-2017.
- Cosio B, Dacal D, Pérez-de Llano L. Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1-11. DOI: 10.1177/1753466618805662.

Cómo citar este artículo: Che-Morales JL, Valle-Piña J, Carrillo-Chan J. Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(5):284-90.