

Artículo especial

Consenso sobre el solapamiento de asma y EPOC (ACO) entre la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)



Vicente Plaza^{a,*}, Francisco Álvarez^b, Myriam Calle^c, Ciro Casanova^d, Borja G. Cosío^e, Antolín López-Viña^f, Luís Pérez de Llano^g, Santiago Quirce^h, Miguel Román-Rodríguezⁱ, Juan José Soler-Cataluña^j y Marc Miravittles^k

^a Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, CIBERES, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^h Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

ⁱ Centro de Salud de Son Pisà, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^j Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^k Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2017

Aceptado el 1 de abril de 2017

On-line el 8 de mayo de 2017

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Asma

Solapamiento asma y EPOC

Consenso

Delphi

RESUMEN

A instancias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), promotora de la Guía española de la EPOC (GesEPOC) y de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), autores de ambas guías han unificado criterios diagnósticos del solapamiento asma y EPOC (*Asthma-COPD Overlap* [ACO]).

Este consenso define al ACO como la coexistencia en un mismo paciente de tres elementos: tabaquismo, limitación crónica al flujo aéreo y asma. La confirmación diagnóstica se establece cuando un paciente (≥ 35 años) fumador o exfumador (≥ 10 paquetes-año) presenta obstrucción o limitación crónica al flujo aéreo (FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 70\%$), que persiste tras tratamiento broncodilatador y esteroideo inhalado (incluso oral en casos seleccionados) y diagnóstico objetivo de asma actual (según criterios GEMA). En los casos en los que este último no se pueda establecer, se aceptará una prueba broncodilatadora espirométrica muy positiva ($FEV_1 \geq 15\%$ y ≥ 400 ml) o una elevada eosinofilia en sangre (≥ 300 eosinófilos/ μ l).

Se solicitó la opinión (mediante encuesta Delphi modificada) a otros 33 expertos que no habían participado en la elaboración del consenso. Un 80% de estos lo valoró positivamente, incluso superior a otras propuestas recientes. El consenso GesEPOC-GEMA sobre ACO proporciona una visión unitaria del problema, con una propuesta conceptual sencilla y un algoritmo diagnóstico pragmático, aplicable en cualquier nivel sanitario de nuestro ámbito.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vplaza@santpau.cat (V. Plaza).

Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA)

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Asthma
Asthma-COPD overlap
Consensus
Delphi

Following a proposal by the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR), sponsor of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA), authors of both papers have unified the criteria for the diagnosis of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS).

This consensus defines ACOS as the presence in a given patient of three elements: significant smoking exposure, chronic airflow limitation and asthma. Diagnosis is confirmed when a patient (35 years of age or older), smoker or ex-smoker of more than 10 pack-years, presents airflow limitation (post-bronchodilator FEV₁/FVC < 0.7) that persists after treatment with bronchodilators and inhaled corticosteroids (even after systemic corticosteroids in selected cases), and an objective current diagnosis of asthma (according to GEMA criteria). In cases in which the diagnosis of asthma cannot be demonstrated, marked positive results on a bronchodilator test (FEV₁ ≥ 15% and ≥ 400 mL) or elevated blood eosinophil count (≥ 300 eosinophils/μL) will also be diagnostic of ACOS.

The opinion of another 33 experts who had not participated in the consensus was sought using a modified Delphi survey. Up to 80% of respondents gave a very positive opinion of the consensus, and declared that it was better than other previous proposals. The GesEPOC-GEMA consensus on ACOS provides a unique perspective of the diagnostic problem, using a simple proposal and a pragmatic diagnostic algorithm that can be applied at any healthcare level.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades respiratorias crónicas distintas, pero ambas con una elevada prevalencia. Esto ocasiona que algunos pacientes las padezcan de forma concomitante. Desde que la Guía española de la EPOC (GesEPOC)¹, pionera en reconocer este fenotipo², la denominase «fenotipo mixto EPOC-asma» (FMEA), ha recibido diversos nombres; en la actualidad es mayoritariamente reconocida como «solapamiento asma y EPOC», o simplemente por el acrónimo ACO (del inglés *Asthma-COPD Overlap*). Este solapamiento, desde su identificación, ha concitado no pocos debates, aún hoy inconclusos, en particular en relación al concepto y a su diagnóstico. A pesar del acercamiento de opiniones entre especialistas en asma y en EPOC³, no existe un criterio uniforme para su definición en pacientes con un diagnóstico previo de asma o de EPOC. Por tanto, se podría definir el ACO como un proceso en evolución y en el que se precisa todavía nueva evidencia científica para alcanzar conclusiones definitivas.

Recientemente, en los diversos foros científicos de neumología se ha señalado la incongruencia de que las dos guías españolas de referencia en asma (Guía Española para el Manejo del Asma [GEMA])⁴ y en EPOC (GesEPOC)¹ propusiesen diferentes aproximaciones al ACO⁵. Por este motivo, representantes de ambas guías, a iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), formaron un grupo de trabajo con el objetivo de consensuar una definición común.

Método

La iniciativa del consenso español sobre ACO parte de la SEPAR a través de las áreas de trabajo de asma y EPOC. Los coordinadores de GEMA y GesEPOC (VP y MM) invitaron a un grupo de especialistas implicados en dichas guías, junto a un representante de atención primaria (MRR) con experiencia en ACO.

En primer lugar se definieron los temas del consenso: concepto y definición, epidemiología, confirmación diagnóstica y tratamiento. Cada uno de estos temas fue revisado por una pareja formada por un representante de GEMA y uno de GesEPOC. En

una reunión presencial se discutieron los puntos más importantes relativos a cada uno de los apartados y se consensuaron unos criterios y un algoritmo de diagnóstico del ACO.

Posteriormente, los coordinadores elaboraron una encuesta de 20 preguntas, enunciados o afirmaciones, supervisada por todo el grupo, en la que se sometían a consenso los puntos clave del documento elaborado. Esta encuesta se cumplimentaba de forma telemática en la web de la SEPAR (www.separ.es).

Se invitó a participar a un grupo amplio de expertos en el ámbito del asma y/o de la EPOC, a quienes se les facilitó el borrador del consenso. En total 44 especialistas cumplimentaron una encuesta de opinión, basada en parte en el método Delphi^{6,7}. De ellos 29 eran neumólogos, 5 alergólogos, 5 médicos de atención primaria y 5 médicos de medicina interna.

Los encuestados debían puntuar, mediante una escala Likert del 1 al 7, su grado de acuerdo o desacuerdo con el enunciado de la pregunta o de la afirmación, de tal forma que 1 representaba el desacuerdo máximo con el enunciado y de forma progresiva hasta 7, que representaba el acuerdo máximo. Se estableció que la pregunta o afirmación quedaba consensuada en el acuerdo cuando la mediana de sus respuestas era de 6 o 7, o consensuada en el desacuerdo cuando la mediana era de 1 o 2. Una mediana entre 3 y 5 significaba opinión indiferente, ni acuerdo ni desacuerdo. Los participantes cumplimentaron la encuesta en una primera ronda; y en una segunda ronda, solo aquellas preguntas en las que en la primera no se alcanzó un consenso en el acuerdo o en el desacuerdo. Los resultados se muestran también con los valores medios y su desviación estándar y con el porcentaje de acuerdo como el porcentaje de respuestas con valores de 6 o 7.

Concepto y definición

Se desconoce si la superposición de las características clínicas de EPOC y asma en un mismo paciente obedece a la coincidencia de dos enfermedades prevalentes o si, por el contrario, subyace algún elemento patogénico común. Estudios longitudinales reconocen al asma infantil como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC, especialmente cuando coincide con el consumo de tabaco⁸. Sin embargo, en pacientes con EPOC bien caracterizada y

sin antecedentes de asma previa, también se han identificado más de 100 genes que habitualmente codifican una señal inmunoinflamatoria linfocito T cooperador 2 (Th2) y que se han vinculado con una mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia periférica y mejor respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)⁹. A pesar de estos hallazgos, todavía no existe suficiente evidencia para justificar un origen común, por lo que la denominación que mejor describe la situación de este grupo de pacientes es la de solapamiento asma y EPOC. Por consiguiente, el grupo de pacientes con ACO englobaría tanto a los asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción persistente al flujo aéreo, como a los EPOC con características de asma¹⁰.

En líneas generales, este grupo de enfermos con ACO presentan más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones que los pacientes con EPOC, aunque mejor supervivencia¹¹⁻¹⁵. La respuesta al tratamiento con GCI en ACO también se ha mostrado intermedia entre la corticosteroidesensibilidad de los fenotipos asmáticos Th2 alto y la corticosteroidesensibilidad de gran parte de los fenotipos de EPOC¹⁴. Las diferencias en los desenlaces clínicos y en la respuesta al tratamiento del ACO respecto al asma y a la EPOC aconsejan un abordaje diferencial.

Este documento de consenso GesEPOC-GEMA define el solapamiento asma y EPOC (ACO) como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente, en un paciente fumador o exfumador, que presenta características de asma. Esta definición engloba la necesaria coincidencia de tres aspectos básicos: 1) limitación al flujo aéreo persistente en el tiempo, esencial para confirmar la existencia de una obstrucción fija que no se modifica de forma espontánea o tras el tratamiento; 2) historia acumulada de tabaquismo (actual o pasado) como principal factor de riesgo, y 3) características propias del asma, entre las que se incluyen manifestaciones clínicas, biológicas o funcionales.

Epidemiología

La prevalencia de ACO en la población general oscila entre el 1,6 y el 4,5%^{10,12-16}, en los pacientes con EPOC entre el 12,1 y el 55,2%^{10,12-16}, y en pacientes con asma entre el 13,3 y el 61%^{17,18}. Estas amplias variaciones están relacionadas con el tipo de población analizada (análisis de bases de datos o estudios clínicos), los diferentes criterios empleados para la identificación de ACO y la definición de asma y de EPOC.

En un metaanálisis publicado recientemente¹⁹ que incluyó 19 estudios, la prevalencia de ACO entre los pacientes diagnosticados de EPOC fue del 27% en estudios poblacionales y del 28% en estudios de pacientes hospitalarios. En otros trabajos recientes oscila entre el 11 y el 25%, dependiendo de la definición^{10,20,21}. En España los resultados del reciente estudio CHAIN, que incluyó 831 pacientes con EPOC procedentes de 36 hospitales universitarios, mostraron una prevalencia de ACO (utilizando criterios específicos mayores y menores modificados de GesEPOC) del 15%²². Otros dos estudios observacionales efectuados en poblaciones españolas de 3.125 y 331 pacientes con EPOC constataron prevalencias del 15,9%²³ y del 12,1%²¹, respectivamente. Estos resultados son similares a los del estudio COPDGene, que fue del 13%²⁴, y a los de MAJORICA (cohorte poblacional de Baleares), del 18,3%²⁵. La **tabla 1** recoge los resultados de los principales estudios que han evaluado la prevalencia del ACO.

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

Confirmación diagnóstica

El diagnóstico se confirmará en base a la siguiente evaluación secuencial (**fig. 1**):

1. Presencia de limitación crónica al flujo aéreo persistente (FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 70\%$) en un paciente ≥ 35 años, fumador o exfumador con una historia tabáquica de al menos 10 paquetes-año¹. En pacientes de diagnóstico reciente se reevaluará este criterio tras tratamiento con un agonista β_2 adrenérgico de acción larga (LABA) y GCI y seguimiento de al menos 6 meses; en algunos casos es recomendable efectuar además una pauta corta (15 días) de glucocorticoides orales. La reversión de la obstrucción espirométrica tras dichos tratamientos descartará el diagnóstico de ACO en favor del de asma.
2. Diagnóstico de asma actual⁴. Que debe incluir: a) *antecedentes y/o síntomas de sospecha clínica*: antecedentes familiares de asma o antecedentes personales de asma en la infancia o antecedentes personales de atopia (sensibilización a determinados alérgenos), con síntomas respiratorios (sibilantes, tos, opresión torácica) de curso variable, en ocasiones en forma de crisis de disnea de intensidad también variable, o inflamación de la vía aérea superior (rinosinusitis con o sin poliposis nasal), y b) *confirmación diagnóstica objetiva*, por reversibilidad de la obstrucción de los flujos espirométricos mediante espirometría o una prueba broncodilatadora (PBD) positiva ($\geq 12\%$ y ≥ 200 ml), o una variabilidad circadiana del flujo espiratorio máximo (PEF) $\geq 20\%$ o una fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) ≥ 50 ppb.

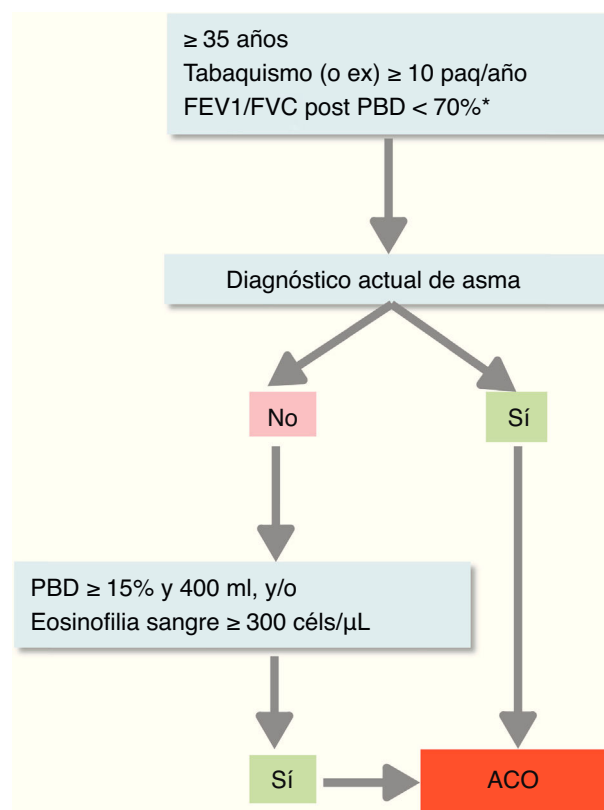


Figura 1. Confirmación diagnóstica de ACO (solapamiento asma y EPOC).

* Mantenido tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos además tras ciclo de glucocorticoides orales (15 días).

ACO: solapamiento asma y EPOC; céls: células; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción larga; Paq: paquetes; PBD: prueba broncodilatadora.

Fuente: Reproducido con permiso de la European Respiratory Society®: Eur Respir J 2017; 49: 1700068 doi:10.1183/13993003.00068-2017.

Tabla 1
Prevalencia de ACO según criterios diagnósticos

	País	Prevalencia	Criterio diagnóstico
<i>Estudios de base poblacional</i>			
De Marco et al. ¹⁶ (2013)	Italia	1,6% (20-44 años), 2,1% (45-64 años), 4,5% (65-84 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Van Boven et al. ²⁵ (2016)	España	5,5 por 1.000 habitantes (≥ 18 años)	Diagnóstico de EPOC y asma
Rhee et al. ³⁸ (2013)	Corea	54,54%	Diagnóstico de EPOC y asma
Marsh et al. ³⁹ (2008)	US	55%	Combinación de bronquitis crónica, enfisema y asma, con y sin reversibilidad incompleta de la obstrucción al flujo aéreo
Miravittles et al. ¹² (2013)	España	17,4%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Soriano et al. ⁴⁰ (2003)	EE.UU. y Reino Unido	52%	Diagnóstico de EPOC y asma
<i>Estudios de grupos seleccionados de pacientes</i>			
Cosío et al. ²² (2016)	España	15%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma o respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml) o dos criterios menores (IGE > 100 IU o historia de atopía, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Miravittles et al. ⁴¹ (2014)	España	5%	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o eosinofilia en esputo) o dos criterios menores (IGE > 100 IU o historia de atopía, 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml o eosinofilia en sangre > 5%)
Golpe et al. ⁴² (2014)	España	21,3% (EPOC con exposición biomasa) 5% (EPOC con exposición tabáquica)	Pacientes diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios mayores (historia previa de asma, respuesta broncodilatadora al salbutamol > 15% y 400 ml o FE _{NO} > 40 ppb) o dos criterios menores (IGE > 100 IU o historia de atopía o 2 respuestas broncodilatadoras separadas > 12% y 200 ml)
Kiljander et al. ⁴³ (2015)	Finlandia	27,4%	Adultos con diagnóstico de asma y tabaquismo (≥ 10 paquetes/año) que tuvieran FEV ₁ /FVC post-broncodilatador $\leq 0,70$
Izquierdo-Alonso et al. ²¹ (2013)	España	12,1%	Adultos con diagnóstico de EPOC, con KCO > 80%, ausencia de enfisema en pruebas de imagen y antecedente de asma antes de los 40 años
Miravittles et al. ²³ (2015)	España	15,9%	Adultos con EPOC y diagnóstico previo de asma
Menezes et al. ¹¹ (2014)	Latinoamérica	11,6%	FEV ₁ /FVC post-broncodilatador < 0,7 y asma (sibilantes en los 12 últimos meses más respuesta broncodilatadora FEV ₁ o FVC de 200 ml y 12% o diagnóstico médico de asma)
Louie et al. ⁴⁴ (2013)	EE.UU.	15,8% en consulta de neumología; 24,3% en consulta de asma	Asma con una reversibilidad parcial de la obstrucción al flujo aéreo, con y sin enfisema o DLCO < 80%; o EPOC con enfisema con obstrucción al flujo aéreo reversible o parcialmente reversible, con o sin exposición a alérgenos o disminución de DLCO
Hardin et al. ²⁴ (2011)	EE.UU.	13%	Pacientes con EPOC y diagnóstico previo de asma antes de los 40 años
Koblizek et al. ⁴⁵ (2017)	Centro y Este de Europa	6,9%	Pacientes con EPOC y asma diagnosticada antes de los 40 años o con una prueba broncodilatadora positiva más atopía

3. En el caso de que no se pueda establecer el diagnóstico de asma, se confirmará el diagnóstico de ACO ante la presencia de una PBD muy positiva ($\geq 15\%$ y ≥ 400 ml), o bien ante la presencia de eosinofilia en sangre (≥ 300 eosinófilos/ μ l), o ambas. Estas características, si bien no son diagnósticas de asma por sí mismas, orientan hacia la existencia de un patrón inflamatorio Th2 alto, que en un paciente fumador con obstrucción crónica del flujo aéreo permiten clasificarlo bajo un mismo término de ACO²⁶.

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

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son también los comunes a los del asma y a los de la EPOC por separado: prevenir las exacerbaciones,

alcanzar y mantener un control aceptable de los síntomas y reducir la obstrucción bronquial.

Los GCI constituyen el tratamiento de elección para el asma⁴, y los pacientes con EPOC y expresión Th2 alta responden a este tratamiento⁹. Por lo tanto, todos los pacientes ACO deberían recibir GCI. En pacientes con EPOC se ha observado un incremento notable del riesgo de padecer neumonía con el uso de GCI, particularmente con dosis elevadas²⁷. En el paciente con ACO se desconoce si el riesgo es similar, por lo que parece razonable asumir que la dosis administrada deba ser la mínima clínicamente eficaz. Por otra parte, la monoterapia con un LABA está contraindicada en el asma y la monoterapia con GCI en la EPOC. Por todo ello, el tratamiento inicial del ACO será una combinación de GCI/LABA. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado su eficacia en este contexto^{28,29}, y ninguno ha comparado las diferentes combinaciones entre sí. En consecuencia, no es posible establecer una recomendación sobre cuál es la combinación de elección.

Tiotropio reduce el riesgo de exacerbación en la EPOC³⁰ y en el asma en los pacientes insuficientemente controlados con

una combinación de GCI/LABA³¹. Por otra parte, ha demostrado mejorar la función pulmonar en asmáticos en los que persiste una obstrucción bronquial a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, aunque el impacto sobre los síntomas y sobre la calidad de vida no parece clínicamente relevante³¹. En consecuencia, se considerará la adición de tiotropio a una combinación GCI/LABA si persisten exacerbaciones y/o síntomas relevantes. No hay experiencia en asma con otros agonistas muscarínicos de acción larga (LAMA), como aclidinio, umeclidinio o glicopirronio, que son eficaces en pacientes con EPOC.

Así mismo, se deberán considerar otros tratamientos complementarios, como la cesación del tabaquismo, la rehabilitación respiratoria, los antiinflamatorios nasales y la oxigenoterapia, siempre que estén indicados.

Por el momento no existe evidencia sólida para recomendar el uso de fármacos biológicos en el tratamiento del ACO, aunque su empleo esté recomendado en algunos casos de asma grave. No obstante, algunos estudios han mostrado resultados prometedores con algunos de ellos³²⁻³⁴.

Encuesta de opinión sobre el consenso

La **tabla 2** recoge los resultados mostrados en el análisis de las respuestas de los participantes tras las dos rondas. En la primera se alcanzó un amplio consenso en 16 de las 20 preguntas. No obstante, las 4 no consensuadas en la primera ronda tampoco se consensuaron en la segunda.

La interpretación de los resultados de la encuesta permite establecer que existe una amplia valoración positiva global del consenso ACO entre los entrevistados (prácticamente un 80% en la pregunta 19). La valoración del presente consenso es claramente mejor que la obtenida por otras guías recientes y en particular en sus aspectos conceptuales y terapéuticos. Por otro lado, no se alcanzó el consenso en el acuerdo, pero tampoco en el desacuerdo (rechazo de la afirmación), en considerar a un paciente EPOC con ≥ 300 eosinófilos/ μ l en sangre como ACO. Esto indica que si bien hay un acuerdo amplio en considerar una prueba broncodilatadora muy positiva como un rasgo asmático en un paciente con EPOC³⁵, y por consiguiente como un criterio de ACO^{35,36}, la eosinofilia elevada no se percibe mayoritariamente como marcador de inflamación Th2. No obstante, los redactores del consenso aceptaron incluirla en el algoritmo dado que identifica a los pacientes EPOC con buena respuesta a los GCI³⁷. En la actualidad existen estudios clínicos prospectivos que ayudarán a definir con mayor exactitud el papel del eosinófilo en el diagnóstico del ACO.

Pensamos que este consenso supone un paso adelante, no solo por haber alcanzado el acuerdo, sino también porque es la opinión general que mejora los anteriores documentos de nuestras respectivas guías. Consideramos que, con la evidencia actual, proporciona una visión racional del problema y una confirmación diagnóstica sencilla y pragmática, aplicable en todos los niveles sanitarios asistenciales de nuestro ámbito, objetivos que nos planteamos al inicio de los trabajos.

Financiación

El presente consenso ha sido financiado mediante una aportación de las Áreas y los Programas de Investigación Integrada (PII) de Asma y de EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Conflicto de intereses

Los autores no recibieron honorarios por su participación en el presente consenso. No obstante:

- VP declara haber recibido en los tres últimos años honorarios por participar como orador en reuniones patrocinadas por Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Novartis, Orion y Pfizer, y como consultor de ALK, MundiPharma, Orion y Teva. Recibió ayudas económicas para la asistencia a congresos por parte de AstraZeneca, Chiesi y Novartis, y recibió subvenciones para proyectos de investigación provenientes de AstraZeneca, Chiesi y Menarini.
- FA declara que en los últimos tres años ha sido consultor y recibió ayuda para la asistencia a congresos y honorarios por participar como ponente en diferentes reuniones de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, GlaxoSmithKline, Novartis, MundiPharma, Pfizer, Sandoz, Teva, y recibió subvenciones para proyectos de investigación provenientes de Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini y Novartis
- MC declara que ha recibido ayudas para la asistencia de congresos y recibió honorarios por participar como ponente en diferentes reuniones de GlaxoSmithKline, Novartis y Pfizer, y recibió subvenciones para proyectos de investigación provenientes de AstraZeneca y Menarini.
- CC, declara en los últimos tres años haber recibido honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Novartis y Rovi.
- BGC declara que en los últimos tres años ha sido consultor, recibió ayudas para la asistencia de congresos y recibió honorarios por participar como ponente en diferentes reuniones de GlaxoSmithKline, Novartis, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, Menarini y Pfizer.
- ALV declara que en los últimos tres años ha sido consultor, recibió ayudas para la asistencia de congresos y recibió honorarios por participar como ponente en diferentes reuniones de TEVA, GlaxoSmithKline, Novartis, MundiPharma, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, y Pfizer.
- LPLL ha recibido en los últimos tres años compensación económica de los laboratorios Novartis, Astra, Boehringer Ingelheim, Teva, Sanofi, Sandoz, Zambón, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Pfizer, Almirall, MundiPharma, Esteve y Ferrer, por presentaciones en congresos médicos, asesoría y coordinación o participación en proyectos de investigación clínica. También ha sido invitado a acudir a congresos nacionales o internacionales por algunos de estos laboratorios.
- SQ declara haber recibido en los tres últimos años honorarios por participar como ponente en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis y Leti, y como consultor de ALK, MundiPharma y Teva.
- MRR declara haber recibido en los tres últimos años honorarios por participar como ponente en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, MundiPharma, Novartis, Pfizer; Rovi y Teva, y recibió subvenciones para proyectos de investigación provenientes de GlaxoSmithKline y AstraZeneca.
- JJSC ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Ferrer, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, MundiPharma, Novartis y Rovi.
- MM ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Teva, Cipla, Menarini, Novartis y Gebro Pharma.

Agradecimientos

A Jordi Giner (Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) por su valiosa aportación en los aspectos técnicos relacionados con la encuesta de opinión del consenso.

Tabla 2
Preguntas y resultados de la encuesta de opinión sobre el Consenso ACO de GesEPOC-GEMA. En color gris las preguntas en las que no alcanzó un consenso en el acuerdo o el desacuerdo de los 44 participantes

	Mediana	Media	DE	% acuerdo
1. Establezca su nivel de acuerdo con el término ACO, en lugar de ACOS	6	5,55	1,52	65,9
2. El concepto ACO incluye pacientes con distintas características	6	6,16	0,99	88,6
3. Para el diagnóstico de ACO es imprescindible el diagnóstico de EPOC	7	6,43	1,28	88,6
4. Para el diagnóstico de ACO es imprescindible el diagnóstico de asma	6	5,20	1,86	56,8
5. Los pacientes con diagnóstico de EPOC y diagnóstico de asma deben ser considerados ACO	7	6,39	1,14	88,6
6. Los pacientes con diagnóstico de EPOC y > 300 eosinófilos en sangre deben ser considerados ACO	3	3,59	1,58	13,6
7. Para que la eosinofilia en sangre tenga valor diagnóstico se debe demostrar en más de una ocasión	6	5,75	1,80	75,0
8. Los pacientes con diagnóstico de EPOC y una prueba broncodilatadora muy positiva (> 400 ml y > 15%) deben ser considerados ACO	6	5,09	1,68	61,3
9. Para que la prueba broncodilatadora muy positiva tenga valor diagnóstico se debe demostrar en más de una ocasión	6	5,07	1,59	52,3
10. Una opción para establecer el diagnóstico de ACO es padecer una EPOC y > 300 eosinófilos en sangre y además una prueba broncodilatadora muy positiva (> 400 ml y > 15%)	6	5,84	1,26	70,5
11. El diagnóstico de ACO que proponía GesEPOC en 2012 (criterios mayores y menores; Arch Bronconeumol 2012;48:331-337) era más apropiado que el presente Consenso ACO GesEPOC-GEMA	2	2,55	1,45	52,3
12. El diagnóstico de ACO que proponía GEMA4.0 en 2015 (algoritmo secuencial de exploraciones complementarias; Arch Bronconeumol 2015;51[S1]:1-68) era más apropiado que el presente Consenso ACO GesEPOC-GEMA	3	2,90	1,59	45,5
13. Los criterios diagnósticos de ACO en pacientes catalogados inicialmente de EPOC o de asma pueden ser diferentes	5	4,36	1,62	13,6
14. Establezca su nivel de acuerdo respecto a la conveniencia de administrar, en casos seleccionados, una pauta corta de esteroides orales para descartar asma	6	5,18	1,93	61,3
15. Establezca su nivel de acuerdo con los criterios propuestos en el presente Consenso ACO GesEPOC-GEMA para la confirmación diagnóstica de ACO	6	5,80	1,05	72,7
16. Los pacientes con ACO deben recibir tratamiento al menos con un broncodilatador y un glucocorticoide inhalado	7	6,75	0,53	95,4
17. Los pacientes con ACO deben recibir tratamiento al menos con un broncodilatador, al que se añadirá un glucocorticoide inhalado solo si tienen exacerbaciones	1	1,98	1,50	79,6
18. Con el grado de evidencia actual los pacientes con ACO grave son candidatos a recibir tratamiento con fármacos biológicos	3	3,27	1,73	40,9
19. Establezca su nivel de acuerdo global con el presente Consenso ACO GesEPOC-GEMA que se propone	6	5,77	1,24	79,6
20. Las propuestas conceptuales y diagnósticas del presente Consenso ACO GesEPOC-GEMA son mejores que las de la reciente GOLD 2016	6	5,98	1,28	72,8

Anexo. Participantes en la encuesta del consenso (por orden alfabético)

Agüero, Ramón (Neumología, H. U. Marqués de Valdecilla, Santander).

Alcázar, Bernardino (Neumología, H. de Alta Resolución EPHP, Loja, Granada).

Almagro, Pere (Medicina Interna, H. Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona).

Almonacid, Carlos (Neumología, H. U. Ramón y Cajal, Madrid).

Ancochea, Julio (Neumología, H. U. de la Princesa, Madrid).

Boixeda, Ramón (Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona).

Carretero, José Ángel (Neumología, H. Royo Villanova, Zaragoza).

Cisneros, Carolina (Neumología, H. U. de la Princesa, Madrid).

Delgado, Julio (Alergología, H. Virgen Macarena, Sevilla).

Entrenas, Luis Manuel (Neumología, H. U. Reina de Sofía, Córdoba).

Esteban, Cristóbal (Neumología, H. de Galdakao, Usansolo, Vizcaya).

Fernández Villar, José Alberto (H. Álvaro Quunqueiro, Vigo, Pontevedra).

Gómez, María (Medicina Interna, H. G. U. Gregorio Marañón, Madrid).

Ignacio García, José María (Neumología, H. Quirón, Marbella, Málaga).

Izquierdo-Alonso, José Luis (Neumología, H. U. Guadalajara).

López-Campos, José Luis (Neumología, H. U. Virgen del Rocío, Sevilla).

López-García, Francisco (Medicina Interna, H. G. U. de Elche, Elche, Alicante).

Marín, José María (Neumología, H. U. Miguel Servet, Zaragoza).

Martínez-Moragón, Eva (Neumología, H. U. Dr. Peset, Valencia).

Molina, Jesús (Atención Primaria, Francia I, Fuenlabrada, Madrid).

Muñoz, Xavier (Neumología, H. G. U. Vall d'Hebron, Barcelona).

Olaguibel, José María (Alergología, C. H. de Navarra, Pamplona).

Quintano, José Antonio (Atención Primaria, Centro de Salud Lucena I, Lucena, Córdoba).

Recio, Jesús Pedro (Medicina Interna, H. G. U. Vall d'Hebron, Barcelona).

Riesco, Juan Antonio (Neumología, H. San Pedro de Alcántara, Cáceres).

Sabadell, Carles (Neumología, H. de Figueres, Girona).

Sastre, Joaquín (Alergología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid).

Serrano, José (Neumología, H. Comarcal d'Inca, Inca, Mallorca).

Simonet, Pere (Atención Primaria. EAP Viladecans-2, Viladecans, Barcelona).

Torrego, Alfons (Neumología, H. de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).

Trigueros, Juan Antonio (Atención Primaria, Centro de Salud de Menasalbas, Menasalbas, Toledo).

Urrutia, Isabel (Neumología, H. de Galdakao, Vizcaya).

Valero, Antonio (Alergología, H. Clínic, Barcelona).

Bibliografía

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.

2. Young RP, Hopkins RJ. A new alphabet for COPD care: Where E stands for España. Eur Respir J. 2017;49:1601970. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01970-2016>.

3. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome ACOS. Int J Chron Obst Pulm Dis. 2015;10:1321-30.

4. GEMA4.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2015;51 Suppl 1:2-54.

5. Fernández-Villar A, López-Campos JL. Mixed COPD–asthma phenotype: ACOS or CAOS? A reflection on recent guidelines and recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:277–8.
6. Dalkey NC. The Delphi Method: An experimental study of group opinion. Santa Monica, California: Rand Corporation; 1969. Publication RM-59999 PR.
7. Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Delphi Method III: Use of self ratings to improve group estimates. Santa Monica, California: Rand Corporation; 1969. Publication RM-6115 PR.
8. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:42–8.
9. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma–COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:758–66.
10. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:74–9.
11. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al., PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype COPD asthma. *Chest.* 2014;145:297–304.
12. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD–asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med.* 2013;107:1053–60.
13. Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, et al., Hokkaido COPD cohort study investigators. Asthma-like Features and Clinical Course of COPD: An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1358–65.
14. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Respir Med.* 2016;110:1–11.
15. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest.* 2016;149:45–52.
16. 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. *PLoSOne.* 2013;10:e62985.
17. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpeläinen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma.* 2011;48:279–85.
18. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest.* 2008;134:14–9.
19. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. *PLoSOne.* 2015;10:e0136065.
20. Nielsen M, Boslev Bärnes C, Suppli Ulrik C. Clinical characteristics of the asthma–COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1443–54.
21. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2013;107:724–31.
22. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al., CHAIN study. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN cohort. *PLoSOne.* 2016;11:e0160770.
23. Miravittles M, Barrecheguren M, Roman-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of COPD. *Int J Tub Lung Dis.* 2015;19:992–8.
24. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al., COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12:127.
25. Van Boven JFM, Román-Rodríguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosío BG, Soriano JB. Comorbidity, pattern, and impact of asthma–COPD overlap syndrome in real life. *Chest.* 2016;149:1011–20.
26. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Algorithm for identification of ACO: Consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J.* 2017;49:1700048.
27. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013;68:1029–36.
28. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al., KOLD Study Group. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:23–30.
29. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71:118–25.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al., UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543–54.
31. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198–207.
32. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:891–901.
33. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38:253–6.
34. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald V. Omalizumab treatment response in a severe allergic asthma population with overlapping COPD. *Chest.* 2017;151:78–89.
35. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma–COPD overlap syndrome (ACOS)? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* 2016;48:664–73.
36. Cosentino J, Zhao H, Hardin M, Hersh CP, Crapo J, Kim V, et al., COPDGene Investigators. Analysis of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome defined on the basis of bronchodilator response and degree of emphysema. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1483–9.
37. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:435–42.
38. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD.* 2014;11:163–70.
39. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008;63:761–7.
40. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest.* 2003;124:474–81.
41. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:120.
42. Golpe R, Sanjuán López P, Cano Jiménez E, Castro Añón O, Pérez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:318–24.
43. Kiljander T, Helin T, Venho K, Jaakkola A, Lehtimäki L. Prevalence of asthma–COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: A cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:15047.
44. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:197–219.
45. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe—the POPE Study. *Eur Respir J.* 2017;49:1601446.