

# EPOC ¿Enfermedad o Síndrome?

## Los fenotipos clínicos

Dr. Jorge Rodríguez-De Marco

Médico Neumólogo - Docente del Instituto de Ciencias Biomédicas - Universidad de Montevideo  
Coordinador de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes-CHLA-EP  
Montevideo, Uruguay



**RESUMEN:** La Enfermedad Pulmonar Obstruc-tiva Crónica (EPOC) es una entidad compleja, con alteraciones anatómo-funcionales diversas a nivel bronco-pulmonar.

Es probable que esta entidad incluya sub-conjuntos de pacientes con historia natural distinta, que requieren un abordaje terapéutico diferente. De allí deriva la necesidad de poder identificar con precisión las características de sub-conjuntos (o fenotipos) de pacientes genéricamente considerados como afectados por la EPOC.

En el presente artículo se analizan 4 fenotipos que podrían permitir establecer diferentes estrategias terapéuticas ajustadas a cada grupo:

No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica

Mixto EPOC-asma

Agudizador con enfisema

Agudizador con bronquitis crónica

**Palabras clave:** EPOC, fenotipos, tratamiento según fenotipos

**ABSTRACT:** COPD is a complex entity, with different anatomic-functional alterations at a broncho-pulmonary level.

It is likely that this entity includes sub-sets of patients with different natural history, requiring a different therapeutic approach. From this derives the need to identify accurately the characteristics of sub-sets (or phenotypes) of patients generally considered as affected by COPD.

This article discusses 4 phenotypes that could help to establish therapeutic strategies tailored to each group:

No Peaking with emphysema or chronic bronchitis

Joint COPD-Asthma

Peaking with emphysema

Peaking with chronic bronchitis

**Keywords:** COPD, phenotypes, treatment according to phenotypes

### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección caracterizada por una limitación al flujo aéreo escasamente reversible, que incluye diferentes entidades definidas con criterios clínicos, morfológicos e imagenológicos.

Estos diferentes sustratos anatómo-patológicos presentan manifestaciones clínicas y funcionales diferentes, en buena medida, pueden determinar la respuesta al tratamiento instituido y condicionar el pronóstico.

En la práctica clínica, quienes manejan este tipo de pacientes constatan que para un mismo grado de limitación al flujo aéreo, objetivada por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), distintos pacientes pueden presentar cuadros clínicos, respuestas terapéuticas y cursos evolutivos muy diferentes.

Por dicha razón las guías GOLD en sus últimas versiones, proponen realizar una valoración multidimensional del paciente en la que, además del FEV1, se contemple:

- la frecuencia de agudizaciones,
- los síntomas (disnea, tolerancia al ejercicio) y
- la puntuación del *COPD Assessment Test* (CAT).<sup>(1)</sup>

E-mail: jordemar@gmail.com

La valoración multidimensional proporciona una mejor predicción del pronóstico de la EPOC que otras variables empleadas aisladamente.

El presente artículo no pretende hacer un análisis exhaustivo del tema sino, presentar una información básica y despertar en el lector el interés en el estudio más profundo de una forma renovada de encarar a la EPOC y que tal vez rija en el futuro el manejo de los pacientes portadores de esta afección.

### Interés del tema

Definir y caracterizar los *fenotipos de la EPOC* representa, desde hace algún tiempo, una tarea que ha desencadenado controversia pero que a su vez ha abierto las puertas a la aplicación de un enfoque más ajustado para el diagnóstico y manejo de los afectados por esta enfermedad. En este sentido, un buen número de trabajos han encarado este desafío, resultando de ellos la identificación de algunos fenotipos clínicos posibles de la EPOC.<sup>(2)</sup>

La EPOC es una entidad compleja, producto de alteraciones anatómo-funcionales bronco-pulmonares, que también repercuten sobre distintos sectores extra-pulmonares.

## Fenotipos de la EPOC

### Fenotipo Agudizador o Exacerbador

El fenotipo *agudizador o exacerbador* se establece cuando el paciente presenta dos o más exacerbaciones agudas de la EPOC (EA-EPOC) moderadas por año, definidas por aquellos episodios que requirieron la inclusión de corticoides sistémicos y/o antibióticos en el esquema de tratamiento, o graves si han necesitado hospitalización.

Si bien se considera que las Exacerbaciones Agudas (EA) se hacen más frecuentes a medida que aumenta la severidad de la enfermedad, el predictor más confiable de su ocurrencia en un paciente dado, es su historia previa de estos episodios. Del análisis del estudio ECLIPSE<sup>(5)</sup> se llegó a la conclusión de que existe un grupo de pacientes que parecen tener intrínsecamente una susceptibilidad aumentada a desarrollar exacerbaciones cuando son expuestos a agentes desencadenantes, por ejemplo infecciones virales.<sup>(6)</sup> Esta susceptibilidad parece ser *independiente de la severidad definida por la evaluación espirométrica*, al menos en los estadios moderados y severos.

Por lo tanto, la tipificación de un paciente como perteneciente al fenotipo agudizador se puede establecer mediante el *interrogatorio* sobre la ocurrencia previa de EA-EPOC. No obstante, existen además otros factores que aumentan el riesgo de padecer EA con más frecuencia, los cuales se presentan en la Tabla 1.

Con el fin de no confundir un nuevo episodio con un fracaso de tratamiento del evento anterior, la EA-EPOC debe estar separada por lo menos 4 semanas de la finalización del cuadro previo o, en quienes no han recibido tratamiento, deben haber transcurrido 6 semanas desde el inicio de la misma.<sup>(7)</sup> Además, es importante aclarar, que las EA-EPOC frecuentes pueden ocurrir en cualquiera de los fenotipos propuestos.

### Fenotipo mixto EPOC-Asma

Es aquel tipo de la EPOC que si bien no corrige totalmente la obstrucción al flujo aéreo, presenta una respuesta aumentada al broncodilatador.<sup>(8)</sup>

Por consenso se han establecido *criterios mayores y criterios menores* para su definición.<sup>(9)</sup> Esta situación también ha sido denominada como síndrome de superposición o solapamiento (overlap).

Una de las características más definitorias de este grupo de pacientes es que presentan un tipo especial de inflamación de las vías aéreas en la cual predominan los eosinófilos: inflamación eosinofílica. Esta podría ser la razón por la cual responden mejor, clínica y espirométricamente, a la administración de corticoides inhalados (CI).

#### *Criterios mayores para EPOC-Asma:*

- respuesta espirométrica al broncodilatador muy positiva, definida como un incremento del FEV1 >15% y >400 ml,
- eosinofilia en esputo y
- antecedentes personales de asma.

El deterioro objetivo de un índice espirométrico, el FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada, o VEMS), ha sido utilizado como factor definitorio de la *gravedad* de la obstrucción de las vías aéreas y como guía para evaluar la eficacia del tratamiento. La *velocidad de su deterioro* se ha tenido en cuenta para determinar el pronóstico de la enfermedad.

No obstante, ciertas manifestaciones clínicas, algunas alteraciones pulmonares y extra-pulmonares no se relacionan o lo hacen de una forma muy débil con dicho índice. En efecto, algunos estudios han permitido mostrar la marcada variabilidad de las distintas manifestaciones, de la frecuencia de las exacerbaciones y del impacto sobre la calidad de vida en los distintos estadios de gravedad.<sup>(3)</sup>

Esto nos permite plantear que *es altamente probable que lo que consideramos la EPOC albergue bajo esa amplia denominación a sub-conjuntos de pacientes que transiten una historia natural y requieran un abordaje terapéutico diferente. De ahí se desprende la necesidad de poder identificar con precisión las características de sub-conjuntos (o fenotipos) de pacientes genéricamente considerados como afectados por la EPOC.*

## Definición de fenotipos clínicos

En términos generales, *fenotipo* es cualquier característica observable de un organismo. La interacción entre la carga genética del individuo (genoma) y los factores ambientales dan como resultado la expresión de los fenotipos.

Recientemente se ha acordado que un fenotipo clínico es una característica o combinación de características de la enfermedad que establecen diferencias entre los individuos en tanto se relacionan con resultados clínicos relevantes ("outcomes"). Estos "outcomes" pueden ser: síntomas, exacerbaciones, respuestas al tratamiento, progresión de la enfermedad y muerte.<sup>(2)</sup>

Para aceptar que un fenotipo clínico sea útil para diferenciar un sub-conjunto de pacientes dentro de la heterogeneidad de la enfermedad, debe cumplir con algunos presupuestos: tener valor predictivo, ser validado prospectivamente para cada consecuencia a la que se refiera y debe ser capaz de clasificar a los pacientes en diferentes grupos que nos permitan establecer un pronóstico y que guíen las intervenciones terapéuticas.

Recientemente, en un artículo que adelanta la edición de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC),<sup>(4)</sup> se ha puesto a consideración la existencia de 4 fenotipos que permiten establecer diferentes estrategias terapéuticas ajustadas a cada grupo:

- *No agudizador*, con enfisema o bronquitis crónica
- *Mixto* EPOC-asma
- *Agudizador con enfisema*
- *Agudizador con bronquitis crónica*

Si bien esta propuesta resulta atractiva y basada en la mejor evidencia disponible, seguramente dista de ser definitiva y deberá ser validada en la práctica.

**Criterios menores:**

- aumento de IgE total,
- antecedentes personales de atopia y
- respuesta espirométrica al broncodilatador positiva en al menos 2 ocasiones (definida como un incremento del FEV1 >12% y >200 ml).

Se configura el fenotipo EPOC-Asma si están presentes dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.

Se necesitan estudios prospectivos para validar la utilidad de esta definición. Estimaciones sobre la prevalencia de este fenotipo establecen que entre 20 y 40% de los pacientes con EPOC podrían ser incluidos en esta categoría.<sup>(10)</sup>

**Fenotipo Enfisema-Hiperinsuflación**

Pueden ser agrupados en este fenotipo aquellos pacientes sintomáticos (disnea e intolerancia al ejercicio) que presentan elementos de enfisema en la evaluación imagenológica, definidos por tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) y funcionales, definidos por la prueba de transferencia para el monóxido de carbono; con frecuencia pueden detectarse elementos de hiperinsuflación pulmonar. Todos estos elementos tienen un valor predictivo para mortalidad mejor que el FEV1.

Los pacientes que integran este fenotipo, frecuentemente presentan un índice de masa corporal bajo, elemento que ensombrece el pronóstico vital de los mismos.

Se han identificado algunas alteraciones genéticas que aumentarían la susceptibilidad de desarrollar enfisema, sobre todo cuando se trata de fumadores. La expresión máxima del papel genético en la producción de enfisema, está dada por el que se desarrolla en personas con déficit congénito de la enzima alfa-1-antitripsina.

Si bien tienen un índice menor de exacerbaciones agudas que otros fenotipos, estos episodios son especialmente más

**Figura 1**  
**Fenotipos clínicos de la EPOC**

	Fenotipo Enfisema	Fenotipo Bronquitis Crónica	Fenotipo Mixto EPOC-Asma
<b>Fenotipo agudizador</b> (≥ 2 exacerbaciones/año)	C	D	B
<b>Fenotipo No agudizador</b> (< 2 exacerbaciones/año)	A		

frecuentes en aquellos pacientes portadores de las formas más avanzadas de la enfermedad.<sup>(11, 12)</sup>

**Fenotipo Bronquitis Crónica**

Desde el Simposio CIBA realizado en 1958, es clásica la definición clínica de esta entidad como la existencia de tos y expectoración por 3 o más meses del año durante 2 o más años consecutivos.<sup>(13)</sup>

Esta afección se asocia a la hipersecreción mucosa relacionada a inflamación de la vía aérea y a mayor riesgo de desarrollar infecciones respiratorias.<sup>(14)</sup> De ahí la mayor frecuencia de episodios de EA en los pacientes bronquíticos.

Es relativamente frecuente la coexistencia de bronquiectasias que aumentan la intensidad y frecuencia de las exacerbaciones.

**Interacción de los fenotipos de la EPOC**

Si bien el fenotipo agudizador/exacerbador puede presentarse en los otros tres, los fenotipos EPOC-Asma, enfisema y bronquitis crónica son excluyentes.

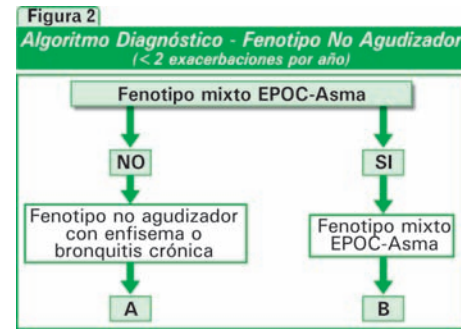
Teniendo en cuenta estas consideraciones, se pueden conformar las siguientes configuraciones fenotípicas:

- **Fenotipo A:** no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica.
- **Fenotipo B:** EPOC-Asma, que cursa o no con exacerbaciones frecuentes.
- **Fenotipo C:** agudizador con enfisema.
- **Fenotipo D:** agudizador con bronquitis crónica.

En la configuración de los fenotipos tienen gran importancia:

- **el interrogatorio**, especialmente definiendo el número de exacerbaciones, el tratamiento recibido, si fue necesaria la hospitalización y
- **los exámenes paraclínicos:** radiografía de tórax (par radiológico de frente y perfil) y la espirometría pre y post-broncodilatador para evaluar la intensidad de la respuesta a estos fármacos.

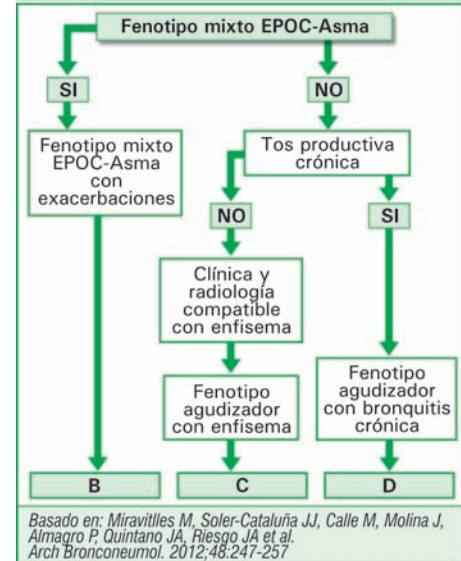
En las figuras 2 y 3 se presentan los algoritmos diagnósticos de los fenotipos tomando como base el agudizador y el no agudizador.



En la práctica, hay algunos casos que no pueden ser asignados a un fenotipo determinado ya que comparten elementos de más de una categoría. Estas situaciones se deberían asignar al fenotipo que presenta la/s alteración/es que causa/n más problemas al paciente.

**Movilidad de los fenotipos**

Si bien hay pacientes que cursan la mayor parte de su historia con características correspondientes a un fenotipo clínico determinado, sea de forma espontánea y/o como consecuencia de las intervenciones terapéuticas aplicadas, se pueden observar tránsitos hacia otros fenotipos.



**Tratamiento farmacológico de la EPOC**

Se hará especial mención al tratamiento farmacológico de la enfermedad en cada fenotipo clínico y en relación al grado de severidad. De todas formas se recuerda el papel central del **abandono del hábito tabáquico**, y además la **vacunación**, el **incentivo de la actividad física** y una **nutrición** adecuada.

Los objetivos del tratamiento se basan en tres grandes pilares:

- la mejoría de la sintomatología de la enfermedad,
- las medidas tendientes a disminuir la frecuencia e intensidad de las EA y
- aquellas destinadas a mejorar el pronóstico funcional y vital de los pacientes.

**Fenotipo A – No agudizador con enfisema o bronquitis crónica**

La piedra angular del tratamiento farmacológico de estos pacientes es la administración de **broncodilatadores**. Si no ocurren exacerbaciones, estos pacientes no deben recibir agentes anti-inflamatorios ni mucolíticos.

Existen distintos grupos de fármacos broncodilatadores que difieren por su mecanismo de acción y por la duración de su efecto:

- beta2-agonistas,
- anticolinérgicos (o antimuscarínicos) y
- las metilxantinas.

Las **metilxantinas**, fármacos inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tienen una potencia broncodilatadora menor en relación a los otros grupos y pueden originar numerosos efectos adversos además de interacciones medicamentosas con una amplia variedad de medicamentos. No obstante, se les ha atribuido cierta acción estimulante sobre la contractilidad diafragmática y sobre la depuración mucociliar. Por esta razón sólo se usan como drogas de **segunda línea**, especialmente para pacientes con formas más avanzadas de la enfermedad.

**Broncodilatadores de acción corta (BDAC)**

Para cualquier nivel de severidad, los broncodilatadores de acción corta, ya sea beta2-adrenérgicos (salbutamol, fenoterol) o anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) son los agentes de elección para el alivio rápido de los síntomas.

En la Tabla 2 se presentan los broncodilatadores disponibles actualmente según su mecanismo farmacológico y duración de acción con sus siglas en inglés.

**Broncodilatadores de acción prolongada (BDAP)**

Si los síntomas son frecuentes y requieren varias dosis al día de los BDAC,<sup>(15)</sup> se impone la necesidad de administrar algún BDAP.

En la actualidad se dispone de beta2-adrenérgicos de administración dos veces al día: salmeterol y formoterol, de una vez al día: indacaterol y de un anticolinérgico de

**Tabla 1**  
**Factores de Riesgo para exacerbaciones frecuentes de la EPOC**

<b>Edad Avanzada</b>
Gravedad de la EPOC
• Mayor puntaje de disnea basal
• Disminución del FEV1
• Hipoxemia
<b>Historia de Episodios de Exacerbaciones Previas</b>
Inflamación
• Inflamación de la vía aérea
• Inflamación sistémica
<b>Carga bacteriana en fase estable</b>
<b>Hipersecreción mucosa bronquial crónica</b>
Co-morbilidad/manifestaciones extra-pulmonares
• Cardiovascular
• Alteraciones del humor (ansiedad-depresión)
• Miopatía
• Reflujo gastro-esofágico
Basado en: Miravittles M et al. Arch Bronconeumol. 2012; 48(3):86-98

Tabla 2

### Broncodilatadores disponibles en la actualidad según su mecanismo farmacológico y duración de acción

#### Beta 2 agonistas

**Acción Corta (4 - 6 horas)**  
(short-acting  $\beta_2$ -agonist - SABA)\*  
• Salbutamol (albuterol)

**Acción Prolongada**  
(long-acting  $\beta_2$ -agonist - LABA)\*  
• 12 horas: salmeterol

#### Anticolinérgicos

**Acción Corta (4 - 6 horas)**  
(short-acting muscarinic antagonist - SAMA)\*  
• Bromuro de Ipratropio

**Acción Prolongada ( $\geq 24$  horas)**  
(long-acting muscarinic antagonist - LAMA)\*  
• Bromuro de tiotropio

\* Siglas en inglés

acción prolongada de una administración al día: bromuro de tiotropio. Es de destacar que se está ensayando un buen número de nuevos fármacos de ambos grupos, al parecer con resultados promisorios.

Los BADP consiguen un mejor control de los síntomas (disnea, tolerancia al ejercicio) y de la función pulmonar, mejoran la calidad de vida y reducen la frecuencia de las EA.<sup>(16,17)</sup>

En pacientes que persisten sintomáticos o que no logran mejorar su desempeño en el ejercicio, es posible asociar dos BDAP de distintos mecanismos de acción (por ejemplo: salmeterol + tiotropio o formoterol + tiotropio).<sup>(18)</sup>

### Fenotipo B - EPOC-Asma

En estos pacientes está indicada la administración conjunta de corticoides inhalados (CI)<sup>(19)</sup> y de un BDAP, concretamente de un beta2-adrenérgico (formoterol o salmeterol).

En caso de no lograr un buen control sintomático se puede agregar un anticolinérgico de acción prolongada.<sup>(20)</sup> El bromuro de tiotropio ha mostrado ser eficaz también en pacientes con asma bronquial.<sup>(21)</sup>

En casos especiales en etapas más avanzadas puede agregarse una metilxantina (teofilina de liberación sostenida). En fases avanzadas, especialmente cuando existe tos y expectoración crónica, se puede incluir *roflumilast*, un agente anti-inflamatorio inhibidor específico de la fosfodiesterasa IV.

### Fenotipo C-Agudizador con enfisema

Está indicado el uso de BDAP. Estos fármacos mejoran los síntomas crónicos y reducen la frecuencia de EA. En las fases menos avanzadas se puede usar sólo uno, aunque cuando se trata de pacientes con formas más graves pueden asociarse dos BDAP con distinto mecanismo de acción farmacológica.

En estos pacientes la indicación de CI es pertinente cuando cursan con grados severos y muy severos de obstrucción de las vías aéreas (FEV1 < 50%). No obstante, pueden ser útiles con grados de obstrucción menos severos pero que presenten episodios frecuentes de EA a pesar del uso de BDAP asociados.<sup>(22)</sup>

Existe una evidencia creciente sobre la eficacia de la triple asociación: beta 2-agonistas + anticolinérgico de acción prolongada + CI en términos de mejoría funcional, disminución de las EA y de la necesidad de internación hospitalaria en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.<sup>(23)</sup>

### Fenotipo D - Agudizador con bronquitis crónica

Los pacientes con tos y expectoración crónica presentan un riesgo aumentado de desarrollar exacerbaciones agudas de la EPOC.

Tabla 3

### Tratamiento Farmacológico de la EPOC en Pacientes Estables

- En pacientes con síntomas leves y poco frecuentes están indicados los **broncodilatadores de acción corta** (SABA y/o SAMA).
- Los **broncodilatadores de acción corta** (SABA y/o SAMA) están indicados en cualquier grado de severidad y fenotipo clínico para el alivio rápido de los síntomas y el tratamiento de las exacerbaciones agudas.
- Los **broncodilatadores de acción prolongada** (LABA o LAMA) deben usarse cuando los síntomas se hacen más frecuentes.
- Se pueden **asociar dos broncodilatadores de acción prolongada**, con mecanismo de acción diferente, cuando el uso de uno sólo no logra los objetivos perseguidos.
- Los **corticoides inhalados (CI)** deben usarse asociados a broncodilatadores de acción prolongada:
  - En el fenotipo EPOC-Asma (fenotipo B)
  - En el fenotipo agudizador con enfisema (fenotipo C)
  - En el fenotipo agudizador con bronquitis crónica (fenotipo D)
- Los inhibidores de la fosfodiesterasa IV (**roflumilast**) en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica pueden asociarse a los broncodilatadores de acción prolongada y a los CI.
- Las **metilxantinas** pueden asociarse a otros fármacos (excepto a roflumilast) como drogas de segunda o tercera línea cuando no se han alcanzado resultados óptimos.
- Los **mucolíticos** pueden asociarse a otros fármacos como drogas de segunda o tercera línea en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad con exacerbaciones frecuentes.



En las etapas menos graves, está indicado el uso de BDAP ya que contribuyen a reducir la incidencia de EA. A medida que se cursan estadios más avanzados se pueden combinar dos BDAP de diferente mecanismo de acción farmacológica o asociado a un agente anti-inflamatorio, generalmente un CI, aunque últimamente, la introducción de roflumilast ofrece una posibilidad adicional de mejoría funcional y de prevención de las EA.<sup>(24)</sup> Debe evitarse la administración concomitante de roflumilast y teofilina.

En relación al uso de *muco líticos*, no existe evidencia suficiente para recomendar su uso. No obstante se han publicado algunos ensayos en los cuales la administración prolongada de N-acetilcisteína se asoció a una disminución de EA en aquellos pacientes no tratados con CI.<sup>(25)</sup> En la tabla 3 se resumen los principales postulados que rigen el tratamiento farmacológico de acuerdo a los fenotipos clínicos de la EPOC propuestos.

## Conclusiones

Actualmente disponemos de evidencias que demuestran la heterogeneidad de la EPOC. Por lo tanto, se nos plantea el desafío de profundizar los conocimientos sobre esta heterogeneidad.

La identificación de categorías de pacientes se agrupan en torno a cuadros clínicos diferenciales, los que a su vez requieren la confección de esquemas terapéuticos diferentes, se transforma en una necesidad ineludible para optimizar su manejo clínico y en lo posible minimizar el impacto de la enfermedad y contribuir a mejorar su pronóstico funcional y vital.

### Recepción y aprobación del Artículo

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2012.

Fecha de aprobación: 15 de junio de 2012.

## Bibliografía

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [consultado 07 Jul 2012] Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
- Agusti A, Calverley P, Celli B, Coxson H, Edwards L, Lomas D, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research*. 2010;11:122-36.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesgo JA et al. Guía Española de la EPOC (GeEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-257.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1128-38.
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
- Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011; 6:7-12.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2012. doi:10.1016/
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz T, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64:863-8.
- Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD. Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011; 261:274-82.
- García-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Ferrero E, Basagaña X, Gayet A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66:430-7.
- American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema, a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962; 85:762-8.
- Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1995;8:1333-38.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Piliotto L, Adams R, Lassarson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2:CD001387.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjingo S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:1543-54.
- Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res*. 2006; 7:147.
- Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:214-22.
- Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:906-13
- Weite T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:741-50.
- Peters SP, Kunselman SJ, Nikolina I, Itoicvit MA, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-26.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-8.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
- Decramer M, Rutten-van MM, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrin R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study: BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-6.