



# Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	Lancet Respir Med	15,328	Asma y EPOC	Lange P, Çolak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL	4(6):454-62

## Texto en inglés

### BACKGROUND:

Long-term prognosis of patients with characteristics of both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, named asthma-COPD overlap, is poorly described. We investigated the long-term prognosis of individuals with different types of chronic airways disease, with a special focus on individuals with asthma-COPD overlap.

### METHODS:

We assigned participants from the Copenhagen City Heart Study into six subgroups: healthy never-smokers, ever-smokers without asthma and COPD, those with asthma with low cumulated smoking exposure and no airflow limitation, those with COPD, those with asthma-COPD overlap with asthma onset before the age of 40 years, and those with asthma-COPD overlap with asthma onset after the age of 40 years. We defined asthma-COPD overlap as current self-reported asthma and a postbronchodilatory forced expiratory volume in 1 s ( $FEV_1$ ) to forced vital capacity ratio of less than 0.7, without any restrictions regarding smoking. We investigated the course of  $FEV_1$  decline for 18 years and risk of admission to hospital due to exacerbations or pneumonias and respiratory and all-cause mortality for 22 years. We analysed  $FEV_1$  decline in the six groups using a linear mixed-effects model.

### FINDINGS:

We included 8382 participants from the Copenhagen City Heart Study in our study: 2199 never-smokers, 5435 ever-smokers, 158 with asthma, 320 with COPD, 68 with asthma-COPD overlap with early-onset asthma, and 202 with asthma-COPD overlap with late-onset asthma. The multivariable-adjusted decline in  $FEV_1$  in asthma-COPD overlap with early-onset asthma was 27.3 mL (standard error 5.0) per year, which did not differ significantly from the decline of 20.9 mL (1.2) per year in healthy never-smokers ( $p=0.19$ ).  $FEV_1$  decline in individuals with asthma-COPD overlap with late-onset asthma was 49.6 mL (3.0) per year, higher than the decline in asthma-COPD overlap with

early-onset asthma ( $p=0.0001$ ), the decline of 39.5 mL (2.5) per year in COPD ( $p=0.003$ ), and the decline in healthy never-smokers ( $p<0.0001$ ). Hazard ratios for hospital admissions due to exacerbations of asthma or COPD were 39.48 (95% CI 25.93-60.11) in asthma-COPD overlap with early-onset asthma, 83.47 (61.67-112.98) in asthma-COPD overlap with late-onset asthma, 23.80 (17.43-33.50) in COPD, and 14.74 (10.06-21.59) in asthma compared with never-smokers without lung disease (all  $p<0.0001$ ). Life expectancy was 9.3 years (5.4-13.1) shorter in participants with asthma-COPD overlap with early-onset asthma, 12.8 years (11.1-14.6) shorter in those with asthma-COPD overlap with late-onset asthma, 10.1 years (8.6-11.5) shorter in those with COPD (all  $p<0.0001$ ), and 3.3 years (1.0-5.5) shorter in those with asthma ( $p=0.004$ ) than in healthy never-smokers.

#### **INTERPRETATION:**

Prognosis of individuals with asthma-COPD overlap is poor and seems to be affected by the age of recognition of asthma, being worst in those with late asthma onset (after 40 years of age). Such patients should be followed up closely to prevent fast lung function decline and exacerbations.

#### **FUNDING:**

Capital Region of Copenhagen, Danish Heart Foundation, Danish Lung Foundation, Velux Foundation, AstraZeneca

## **PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE ASMA, ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y SOLAPAMIENTO ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA-ASMA EN THE COPENHAGEN CITY HEART STUDY: ESTUDIO POBLACIONAL PROSPECTIVO**

**ANTECEDENTES:** el pronóstico a largo plazo de los pacientes con características tanto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como de asma, llamado solapamiento EPOC-asma, está insuficientemente descrito. Se investigó el pronóstico a largo plazo de sujetos con diferentes tipos de enfermedad crónica de la vía aérea, con especial interés en los sujetos con solapamiento EPOC-asma.

**MÉTODOS:** se distribuyeron a los participantes en el Copenhagen City Heart Study en seis grupos: sanos que nunca fumaron, fumadores en algún momento sin asma ni EPOC, sujetos con asma con baja exposición acumulada al tabaco sin limitación al flujo aéreo, sujetos con EPOC, aquellos con solapamiento EPOC-asma con inicio de asma antes de los 40 años y los que presentaban solapamiento EPOC-asma con inicio de asma después de los 40 años. Se definió el solapamiento EPOC-asma como asma activa notificada por los pacientes y una relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) tras broncodilatación y la capacidad vital forzada menor de 0,7 sin ninguna restricción en relación al tabaco. Se investigó el declive de  $FEV_1$  y el riesgo de hospitalización por exacerbación o neumonía durante 18 años y la mortalidad por causa respiratoria y por causas de otro tipo durante 22 años. Se analizó el declive del  $FEV_1$  en los seis grupos a través de un modelo lineal de efectos mixtos.

**RESULTADOS:** se incluyeron 8.382 participantes del Copenhagen City Heart Study en el estudio: 2.199 nunca habían fumado, 5.435 eran fumadores habituales, 158 con asma, 320 con EPOC, 68 con solapamiento EPOC-asma con inicio precoz de asma y 202 con solapamiento EPOC-asma con inicio tardío de asma. El declive del  $FEV_1$  tras análisis multivariante ajustado en los sujetos con

solapamiento EPOC-asma con inicio precoz de asma fue de 27,3 ml (error estándar 5,0) por año, que no difirió significativamente del declive de 20,9 ml (1,2) por año en sanos que nunca fumaron ( $p = 0,19$ ). El declive del FEV<sub>1</sub> en sujetos con solapamiento EPOC-asma con inicio tardío de asma fue de 49,6 ml (3,0) por año, más alto que el declive en los individuos con solapamiento EPOC-asma con inicio precoz de asma ( $p = 0,0001$ ), que el declive de 29,5 ml (2,5) por año en EPOC ( $p = 0,03$ ) y el de los sanos que nunca fumaron ( $p < 0,0001$ ). La razón de riesgo instantáneo para la hospitalización debido a exacerbaciones de asma o EPOC fue 39,48 (95 % IC 25,93-60,11) en el solapamiento EPOC-asma con inicio precoz de asma, 83,47 (61,67-112,98) en el solapamiento EPOC-asma con inicio tardío de asma, 23,80 (17,43-33,50) en EPOC y 14,74 (10,06-21,59) en asma comparado con los que nunca fumaron sin enfermedad pulmonar (todos  $p < 0,0001$ ). La esperanza de vida fue de 9,3 años (5,4-13,1) más corta en los participantes con solapamiento EPOC-asma con inicio precoz de asma, 12,8 años (11,1-14,6) más corta en aquellos con solapamiento EPOC-asma con asma de inicio tardío, 10,1 años (8,6-11,5) más corta en los que presentaban EPOC (todos  $p < 0,0001$ ) y 3,3 años (1,0-5,5) más corta en los que presentaban asma ( $p = 0,004$ ) que en los sanos no fumadores.

**INTERPRETACIÓN:** el pronóstico de los individuos con solapamiento EPOC-asma es sombrío y parece estar afectado por la edad de reconocimiento del asma, siendo peor en aquellos con inicio tardío de asma (después de los 40 años de edad). Los pacientes deberían ser seguidos estrechamente para prevenir el rápido declive de la función pulmonar y las exacerbaciones.

**FINANCIACIÓN:** *Capital Region of Copenhagen, Danish Heart Foundation, Danish Lung Foundation, Velux Foundation, AstraZeneca.*

## Comentario del autor (Dr. Antonio José Aguilar Fernández)

Se realizó un estudio poblacional prospectivo que incluyó 8.382 sujetos con la intención de evaluar el declive del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) durante 18 años y el riesgo de hospitalización debido a exacerbación respiratoria o neumonía durante 22 años en pacientes con diversas enfermedades crónicas de la vía aérea. Lo más novedoso de este estudio son los subgrupos analizados: sanos que nunca fumaron, fumadores en algún momento sin asma ni enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sujetos con asma con baja exposición acumulada al tabaco sin limitación al flujo aéreo, sujetos con EPOC, con solapamiento EPOC-asma (ACO) con inicio de asma antes de los 40 años, y los que presentaban ACO con inicio de asma después de los 40 años.

Se observó un mayor declive, de forma significativa, del FEV<sub>1</sub> en los pacientes con ACO con inicio tardío de asma tras análisis multivariante ajustado que en el resto de los grupos. Este grupo también mostró un mayor riesgo de hospitalización debido a exacerbaciones respiratorias y neumonía, de mortalidad por causa respiratoria y por otras causas, y un mayor acortamiento de la esperanza de vida. Por otro lado, los pacientes asmáticos y con ACO con asma de inicio precoz sólo presentaron un leve declive de FEV<sub>1</sub> en comparación con los sanos no fumadores. En el primer caso, estos datos estarían condicionados por la exclusión de este grupo de los grandes fumadores, y los que presentaban obstrucción al flujo aéreo que pasarían al grupo de ACO.

La diferencia en el pronóstico observado plantea la necesidad de definir la patogenia que condiciona los diferentes fenotipos, el tipo de inflamación predominante en cada uno de ellos o la respuesta a los tratamientos recibidos por lo que se necesitan nuevos estudios que incluyan por ejemplo, marcadores de inflamación tratamientos recibidos, posibilitando una

optimización del manejo de estas enfermedades a través de un mejor conocimiento de éstas.