

# Fundamentos y gestión de una Consulta Monográfica y Multidisciplinar de Asma Grave

Juan Fraj Lázaro  
Servicio de Alergología  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Cualquier médico con experiencia en asma persistente, moderada-grave, sabe que la presencia adicional de otras patologías asociadas es una circunstancia frecuente que puede llegar a dificultar el control de la enfermedad respiratoria. Nos referimos al concepto de comorbilidades y al lastre que representan para el asma. La expresión comorbilidad fue acuñada por Feinstein hace 47 años para describir cualquier entidad nosológica, distinta y adicional, en un paciente que presenta una enfermedad principal (1). El concepto plurimorbilidad entraña la coexistencia de dos o más entidades en un mismo sujeto. La presentación de comorbilidades constituye una de las variables fundamentales para entender y afrontar el manejo de muchos pacientes con asma rebelde o de control difícil. Por lo tanto, ante un asmático con mala evolución es obligado descartar la presencia de comorbilidades (2).

Con estas ideas “in mente”, en septiembre de 2015 echó a andar, en nuestro Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, la consulta monográfica y multidisciplinar de Asma Grave (CMAG). Directamente, en ella están implicados miembros del Servicio de Alergología, Neumología y ORL, cada uno con una serie de funciones bien delimitadas. Indirectamente participan otros especialistas del hospital. Así, los trastornos psicopatológicos y psicosociales son tratados y seguidos por el Servicio de Psiquiatría y Psicósomática. Los pacientes obesos (obesidad tipo I y II) son remitidos al Servicio de Endocrinología y Nutrición. Cuando se trata de obesidad mórbida (tipo III, IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>), potencialmente candidata a cirugía bariátrica, solicitamos valoración por el Servicio de Cirugía General. Muchos de estos pacientes obesos sufren, adicionalmente, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y reflujo gastroesofágico (RGE) por lo que son firmes candidatos a estudio de polisomnografía, pHmetría monitorizada y/o esófago-gastroscopia. De esta manera intentamos que el asma grave sea evaluado por los Servicios mejor preparados para ello (Alergología y Neumología), siendo tratadas las comorbilidades, caso de existir, por otros Servicios altamente cualificados.

## Definición de asma grave

Las guías clínicas actuales (3, 4, 5) definen el Asma Grave como aquella enfermedad asmática para cuyo control se requiere tratamiento continuado, en el último año, con una combinación de corticoides inhalados en dosis altas (>800 mcg/día de budesónida o equivalente) y agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), o bien corticoides orales durante, al menos, 6 meses del mismo periodo.

El Asma Grave No Controlada (AGNC) se define como la enfermedad asmática que sigue mal controlada a pesar del tratamiento continuado, en el último año, con una combinación de corticoides en dosis altas (> 800 mcg/día de budesónida o equivalente) y LABA inhalados, o bien corticoides orales durante, al menos, 6 meses del mismo periodo (3). El mal control se define por los siguientes criterios (3):

- Puntuación < 20 en el ACT (*Asthma Control Test*) o > 1,5 en el ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), o bien:
- $\geq 2$  exacerbaciones graves, o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de corticoides orales, de  $\geq 3$  días cada ciclo, en el año previo, o bien:
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo, o bien:
- Limitación crónica al flujo aéreo (FEV-1/FVC% < 70 ó FEV-1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras un ciclo de corticoide oral (30-40 mg de prednisona/día durante 2 semanas).

Una variante de AGNC sería la llamada Asma de Control Difícil en la que la falta de control de las comorbilidades asociadas y/o de los desencadenantes conlleva a un fracaso en el control de la enfermedad asmática y a un incremento del riesgo futuro (6).

## Funciones del alergólogo en la CMAG

El alergólogo es el profesional que primero recibe al paciente con hipotético AGNC. A la CMAG podrán derivar, únicamente, alergólogos, neumólogos, ORL e internistas. Después de una correcta anamnesis y exploración física, incluido el cálculo del índice de masa corporal (IMC en kg/m<sup>2</sup>), el alergólogo entrega al paciente, en cada visita, los cuestionarios TAI (Test de Adherencia a los Inhaladores) y ACT (*Asthma Control Test*), como forma de valorar el grado de cumplimiento terapéutico y del control de la enfermedad, respectivamente. Además, es función del alergólogo realizar los *tests* cutáneos de alergia intraepidérmicos para aeroalérgenos comunes y específicos, la determinación de IgE específica, el hemograma para determinación de eosinófilos, los autoanticuerpos pANCA con especificidad mieloperoxidasa (MPO), las espirometrías en cada visita y las técnicas más específicas como los *tests* de provocación bronquial, inespecíficos y específicos, cuando sean necesarios, y el *test* de exposición oral o bronquial al AAS, con control espirométrico. El diagnóstico por imagen (tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) puede ser solicitada tanto por el alergólogo, el neumólogo o el ORL (éste último cuando esté interesado en explorar la vías respiratorias superiores).

## **Funciones del neumólogo en la CMAG**

La función fundamental de Neumología es realizar una correcta y completa exploración funcional respiratoria (EFR), con determinación de los volúmenes pulmonares y de la curva flujo-volumen, la prueba broncodilatadora y la pletismografía corporal, con el cálculo de las resistencias de las vías respiratorias y de la difusión pulmonar de CO (DLCO). La EFR es un elemento clave en el diagnóstico y valoración de este tipo de pacientes. Además, en pacientes obesos con sospecha de SAHS corresponde al neumólogo su estudio mediante polisomnografía. Por último, en algún caso poco frecuente de síndrome de Churg-Strauss, que curse con asma persistente moderado-grave, el neumólogo será el encargado de hacer la fibrobroncoscopia al paciente, con el lavado broncoalveolar (LBA) para estudio citológico.

## **Funciones del ORL en la CMAG**

La función fundamental del ORL en la CMAG es la de realizar la fibroendoscopia nasal. Esta técnica nos permite ver la presencia, o no, de poliposis y, en el caso de existir, graduarlos en función de su tamaño y extensión (grados I-IV). Además, la endoscopia nasal permite visualizar otras alteraciones estructurales y/o anatómicas, focos hemorrágicos, aspecto macroscópico de la mucosa nasal, etc. Igualmente, es función del ORL solicitar la realización de TACAR de nariz y senos paranasales, sobre todo en presencia de poliposis nasosinusal grado IV, previo a la cirugía, como forma de evaluar la extensión del problema. Obviamente, en pacientes asmáticos con pólipos de gran tamaño en los que el tratamiento médico conservador, a base de corticoides tópicos y sistémicos, resulta insuficiente, la cirugía endoscópica nasal se hace absolutamente necesaria.

## **Funciones de otras especialidades en la CMAG**

Básicamente, serían las propias de Psiquiatría, en pacientes con trastornos psicopatológicos; de Endocrinología, en pacientes obesos y con problemas tiroideos; de Cirugía general, en pacientes con obesidad mórbida, y de Digestivo en pacientes con ERGE grave.

## **¿Es asma todo lo que nos llega a la CMAG?**

Dependiendo de las series consultadas, entre 10-40 % de los “asmáticos” derivados a una Unidad de Asma Grave no lo son. A un grupo de 100 pacientes, catalogados inicialmente de AGNC, se les hizo un estudio funcional respiratorio completo para confirmar o descartar el diagnóstico inicial de asma. Además, se estudiaron posibles comorbilidades, factores desencadenantes y cumplimiento del tratamiento (7). El estudio funcional respiratorio demostró que el 12 % de estos pacientes no

eran asmáticos. Presentaban lo que algunos autores (8) llaman pseudoasmas (EPOC, insuficiencia cardíaca, ansiedad grave, disfunción de cuerdas vocales...). Otro 10% presentaba comorbilidades, fundamentalmente trastornos psicopatológicos que dificultaban, seriamente, el control del asma. De 18 pacientes corticodependientes (prednisona), 9 no la tomaban y, finalmente, el 11 % eran alérgicos a alguna mascota con la que convivían en su domicilio.

De ahí que sea interesante enumerar y clasificar estos llamados pseudoasmas como diagnóstico diferencial del verdadero AGNC (Tabla 1).

**Tabla 1. Pseudoasmas que pueden confundirse con un verdadero Asma Grave**

<b>Enfermedades de las vías respiratorias superiores</b>
<b>Causas orgánicas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bocio intratorácico</li> <li>- Tumores traqueales</li> <li>- Traqueomalacia</li> <li>- Policondritis</li> </ul>
<b>Causas funcionales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción de cuerdas vocales</li> <li>- Disfunción laríngea</li> </ul>
<b>Enfermedades de las vías respiratorias inferiores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- EPOC</li> <li>- Traqueobronquitis aguda</li> <li>- Bronquiectasias</li> <li>- Bronquitis eosinofílica</li> <li>- Discinesia ciliar primaria</li> <li>- Déficit de <math>\alpha</math>-1-antitripsina</li> </ul>
<b>Disneas funcionales o psicógenas / trastornos de ansiedad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de hiperventilación crónica</li> <li>- Síndrome de sensibilidad química múltiple</li> </ul>
<b>Enfermedades de otros órganos:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardíaca</li> <li>- Tromboembolismo pulmonar</li> </ul>

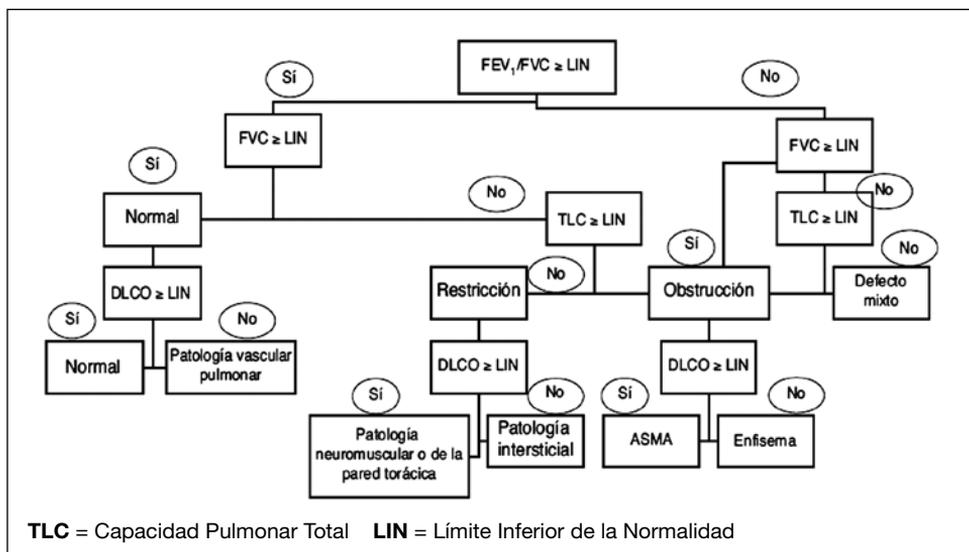
## Evaluación diagnóstica y terapéutica del AGNC

### Confirmar, objetivamente, el diagnóstico de asma

Un error, relativamente habitual, en la práctica clínica diaria, es catalogar a un paciente de asmático sin haberlo confirmado mediante un estudio funcional respiratorio correcto. Por lo tanto, ante un sujeto con sospecha clínica de asma, es ineludible disponer de una exploración funcional respiratoria, lo más completa posible, para poder confirmar o descartar el diagnóstico. Todavía es más imprescindible, si cabe,

en pacientes con un mal control de su enfermedad en los que siempre será necesario confirmar el diagnóstico inicial o la posible existencia de patologías alternativas (pseudosmas). Así pues, las pruebas funcionales respiratorias siguen siendo la piedra angular en el diagnóstico del asma (3). Además, disponemos de algoritmos de interpretación de las pruebas funcionales respiratorias (9) de gran ayuda a la hora de establecer los distintos patrones de función respiratoria (normal, restrictivo, obstructivo o mixto) (Tabla 2).

**Tabla 2. Algoritmo de interpretación de las pruebas funcionales respiratorias**



No obstante, con relativa frecuencia, encontramos pacientes con síntomas sugestivos de asma en los que el estudio funcional respiratorio es absolutamente normal y la prueba broncodilatadora resulta negativa. En estos casos es mandatorio realizar una prueba de exposición inhalativa bronquial inespecífica, generalmente con metacolina, para llegar al diagnóstico de confirmación, “aproximación” o exclusión de asma. Aunque los puntos de corte para la PD20 y PC20 (dosis y concentración de provocación, respectivamente, de metacolina que causa una caída del 20 % sobre el FEV-1 basal) se han seleccionado arbitrariamente, una PC-20 metacolina > 8 mg/ml descarta, prácticamente, la existencia actual de asma. Por el contrario, un test de metacolina positivo, en un rango ≤1 mg/ml, posee una alta especificidad y valor predictivo positivo, siendo diagnóstico de asma (10). Los valores de PC-20 entre 1-8 mg/ml son consistentes con el diagnóstico de asma pero no lo aseguran categóricamente. Obviamente, el valor predictivo positivo para el asma clínica aumentará cuanto más cerca esté la PC-20 de 1 mg/ml.

En nuestra CMAG, desde el 1/09/2015 hasta el 31/12/2016 (16 meses), han sido completamente estudiados 36 pacientes derivados de Neumología, Alergología y Medicina Interna de nuestra área, catalogados, previamente, de “asma grave”. Tres de ellos no eran asmáticos (estudio funcional respiratorio normal, prueba broncodilatadora negativa y test de metacolina negativo), siendo clasificados como pseudoasmas (traqueobronquitis recurrentes, disneas funcionales con hiperventilación) y sacados de la CMAG. En otros 8 sí se demostró asma, aunque se consideró asma persistente leve y también fueron sacados de la CMAG. Finalmente, en los 25 restantes, se consideró que sufrían de asma persistente moderada/grave y, consecuentemente, fueron incluidos en nuestra CMAG y seguidos periódicamente (Tabla 3). De los 25, 16 fueron mujeres y 11 corticodependientes. Mención aparte merecen 3 casos de síndrome de *Churg-Strauss* y otro de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) cuyas características se destacan en la Tabla 4.

**Tabla 3. Pacientes diagnosticados de asma persistente moderada-grave en el periodo de 1/09/2015 a 31/12/2016 y seguidos en nuestra consulta**

Iniciales/edad	Espirometría forzada			PBD	Metacolina
SMI (58 años)	FVC 90 %	FEV-1 50 %	FEV-1/FVC% 42	+ 40 % = 430 ml	-
CMM (54 años)	FVC 73 %	FEV-1 62 %	FEV-1/FVC% 64	+ 15 % = 260 ml	-
AGA (72 años)	FVC 46 %, DLCO 46 %	FEV-1 36 %	FEV-1/FVC % 54,	+ 39 % = 270 ml	-
GRB (68 años)	FVC 52 %	FEV-1 39 %	FEV-1/FVC% 53	+ 30 % = 240 ml	-
DPL (44 años)	FVC 72 %	FEV-1 57 %	FEV-1/FVC% 61	+ 30 % = 640 ml	-
LRC (63 años)	FVC 81 %	FEV-1 53 %	FEV-1/FVC% 48	+ 12 % = 240 ml	-
FEU (71 años)	FVC 100 %	FEV-1 72 %	FEV-1/FVC% 50	+ 38 % = 260 ml	-
JAA (53 años)	FVC 83 %	FEV-1 70 %	FEV-1/FVC% 63	Negativa	-
MGN (81 años)	FVC 84 %	FEV-1 71 %	FEV-1/FVC% 57	Negativa	-
AIB (59 años)	FVC 75 %	FEV-1 58 %	FEV-1/FVC% 57	+ 17 % = 230 ml	-
MDM (63 años)	FVC 83 %	FEV-1 72 %	FEV-1/FVC% 64	+ 29 % = 410 ml	-
DAA (72 años)	FVC 103 %	FEV-1 76 %	FEV-1/FVC% 51	Negativa	-
FBG (59 años)	FVC 87 %	FEV-1 75 %	FEV-1/FVC% 64	+ 17 % = 440 ml	-
VMY (58 años)	FVC 69 %	FEV-1 54 %	FEV-1/FVC% 58	+ 15 % = 200 ml	-
SCR (71 años)	FVC 57 %	FEV-1 39 %	FEV-1/FVC% 48	+ 26 % = 290 ml	-
TGI (61 años)	FVC 75 %	FEV-1 63 %	FEV-1/FVC% 62	+ 29 % = 390 ml	-
ELG (55 años)	FVC 108 %	FEV-1 113 %	FEV-1/FVC% 79	Negativa	PC-20 = 0.4
CSP (61 años)	FVC 88 %	FEV-1 63 %	FEV-1/FVC% 52	+ 46 % = 650 ml	-
CAG (61 años)	FVC 69 %	FEV-1 67 %	FEV-1/FVC% 72	+ 20 % = 260 ml	-
RPF (40 años)	FVC 97 %	FEV-1 100 %	FEV-1/FVC% 79	+ 13 % = 550 ml	-
AML (37 años)	FVC 77 %	FEV-1 40 %	FEV-1/FVC% 41	Negativa	-

**Tabla 4. Formas especiales de asma estudiadas y seguidas en nuestra consulta monográfica: Síndrome de Churg-Strauss y ABPA**

<b>MZV (varón, 52 años)</b> <b>Síndrome Churg-Strauss</b>	RSC/poliposis nasal/asma Eosinofilia 76 % (19.500 eos/ml) Infiltrados pulmonares Polineuropatía axonal sensitiva Vasculitis (piel, músculo y nervio)	FVC 81 % FEV-1 66 % FEV-1/FVC% 62 PBD: + 20 % = 490 ml
<b>JRG (varón, 68 años)</b> <b>Síndrome Churg-Strauss</b>	RSC/poliposis nasal/asma Eosinofilia 51 % (6.400 eos/ml) Infiltrados pulmonares Mononeuritis múltiple pANCA positivos (> 100 )	FVC 81 % FEV-1 71 % FEV-1/FVC% 63 PBD: + 24 % = 560 ml
<b>CGR (mujer, 47 años)</b> <b>Síndrome Churg-Strauss</b>	RSC/poliposis nasal/asma Eosinofilia 62 % (31.200 eos/ml) Infiltrados pulmonares, cardiacos, mama y glándula submaxilar	FVC 93 % FEV-1 44 % FEV-1/FVC% 36 DLCO 64 %
<b>DVU (hombre, 36 años)</b> <b>A.B.P.A.</b>	Historia de asma Prick-tests positivos <i>Aspergillus fumigatus</i> (10 mm) IgE total 1.850 UI/ml IgE específica para <i>A. fumigatus</i> (31 KU/L) IgG específica para <i>A. fumigatus</i> (> 200 mg/dL) Bronquiectasias cilíndricas y quísticas	FVC 76 % FEV-1 39 % FEV-1/FVC% 43 PBD: + 28 % = 390 mml

### Identificación de factores externos: Adherencia terapéutica, comorbilidades/agravantes y desencadenantes

En todo paciente con asma grave mal controlada es obligatorio intentar comprobar el grado de cumplimiento del tratamiento. El mal cumplimiento o mala adherencia al tratamiento es una de las principales causas del mal control del asma. Una de las formas más sencillas y aproximadas de calcular la adherencia al tratamiento es el uso del cuestionario TAI (*Test de Adherencia a los Inhaladores*), al alcance de cualquier clínico interesado en el manejo del asma. El TAI identifica, de forma rápida, económica y fiable, al paciente con mala adherencia al tratamiento, además de orientar sobre los patrones y tipos de incumplimiento. De esta manera podemos identificar, con un grado notable de aproximación, al paciente incumplidor, establecer la intensidad de la adherencia (buena, intermedia o mala) y ubicar el tipo o patrón de incumplimiento (errático, deliberado e inconsciente), para obrar en consecuencia. La descripción pormenorizada del cuestionario T.A.I. puede encontrarse en el artículo de Plaza V et al (11). A todos los pacientes que acuden a nuestra CMAG se les entrega, en todas y cada una de sus visitas, un cuestionario TAI (Figura 1). Anotamos su puntuación y, en caso de adherencia intermedia o mala, observamos si esta es errática (involuntaria, por simple olvido) o intencionada (voluntaria). La educación del paciente debe ir dirigida, entre otras cosas, a mejorar el grado de adherencia al tratamiento.

Figura 1. Test de Adherencia a los Inhaladores (T.A.I.)



TAI (TEST DE ADHERENCIA A LOS INHALADORES)		Puntuación
1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales?	<input type="radio"/> Todas <input type="radio"/> Más de la mitad <input type="radio"/> Aprox. la mitad <input type="radio"/> Menos de la mitad <input type="radio"/> Ninguna	
2. Se olvida tomar los inhaladores:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
5. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
9. Cuando está nervioso/a o triste deja de tomar sus inhaladores:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos:	<input type="radio"/> Siempre <input type="radio"/> Casi siempre <input type="radio"/> A veces <input type="radio"/> Casi nunca <input type="radio"/> Nunca	
<b>Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12)</b>		
11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	
12. La técnica de inhalación del dispositivo* del paciente, es**:	<input type="radio"/> Con errores críticos <input type="radio"/> Sin errores críticos o correcta	
<b>PUNTAUACIÓN TOTAL</b>		

Propuesta tipo de incumplidor: - Errático: 1, 2, 3, 4, 5 - Inconsciente: 11 y 12 - Intencionado: 6, 7, 8, 9 y 10

Puntúan las 10 primeras preguntas. **Puntuación = 50** (buen cumplidor)

**Puntuación 46-49** (cumplidor intermedio) **Puntuación ≤45** (mal cumplidor)

La presentación de comorbilidades asociadas al asma persistente constituye una de las variables fundamentales para entender y afrontar, adecuadamente, la gestión de muchos asma graves de control difícil (12). En el ya clásico trabajo de ten Brinke et al (13) se describen, básicamente, 5 comorbilidades (factores de riesgo) asociadas con exacerbaciones asmáticas frecuentes: Trastornos psicopatológicos (OR:10.8), infecciones respiratorias recidivantes (OR:6.9), reflujo gastroesofágico (OR:4.9), síndrome de apnea obstructiva del sueño (S.A.O.S.) -los dos últimos asociados, a su vez, con obesidad-, y enfermedad nasosinusal crónica grave (OR:3.7). Todos los exacerbadores frecuentes mostraron, al menos, 1 de esos 5 factores de riesgo (comorbilidades) y, el 52 %, 3 ó más. Por lo tanto, es obligatorio descartar la presencia de comorbilidades cuando el asma no va bien y se escapa al control. Incluso, es posible que no se trate de asma y sí de algún pseudoasma que simule la enfermedad (p.e. pacientes con trastornos psiquiátricos, síndrome de hiperventilación crónica y estado de ansiedad). Obviamente, debe evitarse la presencia de agravantes y desencadenantes en el entorno del paciente asmático grave. La ausencia de irritantes inespecíficos, de origen doméstico o laboral (humos, gases, vapores), de aire frío y seco, de alérgenos domésticos, ambientales u ocupacionales en pacientes sensibilizados (mascotas,

ácaros, hongos, harinas/grano de cereales, etc.), de sensibilizantes de origen laboral (isocianatos, resinas...) y la evitación de ciertos fármacos (AINEs en asmáticos con el síndrome de la tríada-ASA, IECAs), son medidas fundamentales en el control de algunos asmáticos.

En nuestra serie de 16 mujeres, aunque corta, 8 (50 %) sufrían de trastornos psicopatológicos (estado crónico de ansiedad, trastornos depresivo- ansiosos, trastornos de la personalidad, etc.), diagnosticados, tratados y revisados, periódicamente, por algún psiquiatra. Esta comorbilidad, en nuestra experiencia, supone un grave lastre en el control de estas mujeres asmáticas. El porcentaje referido (50 %) es superponible al de la serie de Prins LCJ et al (14) en el que el 63 % de las mujeres con asma de control difícil sufrían algún tipo de trastorno psiquiátrico. De los 9 hombres asmáticos graves controlados en nuestra consulta, sólo 2 sufrían de algún trastorno psiquiátrico (22 %), cifra igualmente concordante con el dato aportado por Prins LCJ et al en hombres (20 %). Desconocemos la causa o causas de esta diferencia tan importante entre hombres y mujeres. Otras comorbilidades asociadas y que complican el control sintomático de estos pacientes asmáticos son la patología nasosinusal grave (10 de 21 pacientes), la obesidad (8 de 21), asociada, frecuentemente, con ERGE y SAOS, y el tabaquismo (5 exfumadores importantes). El tratamiento y control de todas estas comorbilidades redundan en un mejor control del asma, tal y como ya se ha demostrado (15).

En cuanto a la presencia de desencadenantes de tipo alergénico o farmacológico en nuestra serie, los resultados obtenidos hasta ahora han sido limitados. Sólo 3 de los 21 asmáticos son atópicos. Los 3 están sensibilizados al gato, aunque no conviven con el animal. Uno lo está al perro y tampoco convive con él. Por último, uno de los 3 está sensibilizado a ácaros, aunque vive en un piso bien soleado y ventilado, y en una ciudad como Zaragoza, con baja humedad relativa ambiental, muy poco propicia al crecimiento acarino. Por otra parte, pese a que en 10 de los 21 asmáticos se demostró la presencia de poliposis nasal mediante fibroendoscopia, sólo en 1 se demostró el síndrome de la tríada ASA mediante *test* de provocación oral con AAS.

### **Establecer el fenotipo de asma grave**

En otro capítulo de este libro se describen, con más detalle, los fenotipos y endotipos de asma. Además, la no disponibilidad de medios humanos y materiales para la realización de citología de esputo hace imposible que podamos clasificar a nuestros asmáticos en 2 de los 4 fenotipos de asma grave reconocidos en la guía GEMA (3): Asma eosinofílica y asma neutrofílica. No obstante, como es normal en asma de inicio en la edad adulta, en nuestra serie predomina el asma eosinofílica (11 de 21 asmáticos con  $\geq 500$  eosinófilos/ml en sangre periférica), aun teniendo en cuenta que 7 de 21 son corticodependientes y que los corticoides orales podrían enmascarar el número total de estas células. En otros 8 casos el asma estuvo asociada con obesidad

de grado I/II (2 de ellos, además, con SAHO, y 6 con RGE), siendo 6 de ellos mujeres, con menor número de eosinófilos en sangre periférica, muy sintomáticas y con mejor función pulmonar de la que cabría esperar, todo ello compatible con el fenotipo específico de AGNC en mujeres obesas (16). Sólo 3 de nuestros pacientes fueron atópicos, con sensibilización a alguno de los aeroalérgenos perennes, en correspondencia con lo que nos dice la literatura médica al respecto y lo que vemos en nuestra práctica clínica habitual: Los asma graves en la edad adulta predominan en sujetos no atópicos (17). Finalmente, 3 pacientes exfumadores de entre 46 y 86 paquetes/año, fueron encuadrados como síndrome ACOS o síndrome de superposición asma/EPOC, con su perfil característico de obstrucción fija al flujo aéreo, antecedentes de tabaquismo y ausencia de eosinófilos en sangre.

### **Proponer un tratamiento específico**

Teniendo en cuenta que en nuestra CMAG nos enfrentamos, por lo general, a casos de AGNC, debemos extremar las medidas generales recomendadas para la población asmática en general. Así, verificamos el correcto empleo de los inhaladores y de la adherencia a los mismos (cuestionario TAI), de las medidas de evitación alérgica, cuando es el caso, de la evitación de AINEs en pacientes con el síndrome de la tríada-ASA y de la evitación de irritantes inespecíficos, incluido el humo de tabaco. Como es obvio, estos pacientes estarán recibiendo, de entrada, un tratamiento de mantenimiento con una combinación de CI/LABA a dosis altas, correspondiente al escalón 5 de la Guía GEMA y, dado el control inadecuado de la enfermedad, añadimos un antagonista muscarínico de larga acción/tiotropio (LAMA), en los casos de asma con obstrucción fija al flujo aéreo (18) o un antagonista de los receptores de los leucotrienos (ARLT) en asmáticos eosinofílicos con poliposis nasal, con/sin idiosincrasia a AINEs. El tratamiento específico, en función del fenotipo/endotipo de asma grave (tratamiento “a medida”), se limita a la prescripción de tratamientos biológicos con omalizumab, en el asma alérgica grave (19), y mepolizumab, en el asma grave eosinofílica (20). En nuestra experiencia sólo tenemos un paciente asmático atópico que se administra oomalizumab s.c. cada mes.

En pacientes con asma grave, mal controlada, asociada con obesidad, la reducción de peso ha demostrado mejorar los síntomas, el estado general de salud del paciente, el control del asma y la hiperreactividad bronquial. Especialmente, la mejoría general es notable en pacientes asmáticos, mal controlados, con obesidad mórbida (I.M.C.  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>), en donde la cirugía bariátrica consigue reducir, significativamente, la hiperreactividad bronquial, mejorar la función pulmonar y el control de la enfermedad (21). En nuestra corta experiencia no hemos tenido oportunidad de manejar asmáticos graves, mal controlados, con obesidad mórbida, aunque sí con otros tipos de obesidad (tipos I y II), con resultados variables a la hora de la reducción ponderal.

Por último, en el fenotipo/endotipo de asma grave neutrofílica, de inicio tardío, la eficacia del uso de antibióticos macrólidos, como tratamiento de mantenimiento, en pautas prolongadas de 2-3 meses, es discutible (22). Aunque nosotros no hacemos citología de esputo para fenotipar este subtipo de AGNC, sí tenemos tres pacientes, en nuestra serie, con el perfil de AGNC neutrofílica: Asma de inicio en la edad adulta con obstrucción fija al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>/FVC% <70), exfumadores importantes (≥40 paquetes/años) y ausencia de eosinófilos en los hemogramas de los últimos años revisados en su historia clínica electrónica. La Tabla 5 muestra los tratamientos específicos, “a medida”, de los distintos fenotipos/endotipos de AGNC.

**Tabla 5. Tratamiento específico del AGNC en función de su fenotipo / endotipo**

	<b>Clínica función pulmonar</b>	<b>Biomarcadores patogenia</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Asma alérgica</b>	Síntomas alérgicos	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Esinófilos y neutrófilos esputo	Omalizumab Glucocorticoides Lebrikizumab Tralokinumab
<b>Asma eosinofílica de inicio tardío</b>	Sinusitis Menos alergia EREA	Corticorresistente IL-5 Cisteinil-leucotrienos Esinófilos en sangre y esputo	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
<b>Asma y obesidad</b>	Más en mujeres Muchos síntomas Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
<b>Asma neutrofílica de inicio tardío</b>	Menor FEV <sub>1</sub> Mayor atrapamiento	Neutrófilos esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina ¿Anti IL-17?

Fuente: *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA 4.1)

## Bibliografía

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic diseases. *J Chronic Dis* 1970; 23:455-69.
2. Barnig C, Veaudor M, Gautier C et al. How to consider triggers and comorbid conditions in severe asthma in adults. *Presse Med* 2016; 45:1030-42.
3. GEMA 4.0. *Guía Española para el Manejo del Asma*. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(S1):2-54.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report, 2006.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-73.
6. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33:897-906.

7. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assesment of difficult-to-treat. *Eur Res J* 2003; 22:478-83.
8. Picado C. Impacto de las pseudoasmas en el asma grave. En: Melero C, López-Viña A eds. *Viguerá editores, S.L.*, 2013; pags 177-89.
9. Puente L, García de Pedro J. Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:161-9.
10. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138 (2 Suppl): 18S-24S.
11. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C et al. Validation of the "Test of Adherence to Inhalers" (TAI) for asthma y COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29:142-52.
12. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33:897-906.
13. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Resp J* 2005; 26:812-8.
14. Prins LCJ, van Son MJM, van Keimpema ARJ, et al. Unrecognised psychopathology in patients with difficult asthma: major mental and personality disorders. *BJPsych Open* 2015; 1:14-7.
15. Kankaanranta H, Kauppi P, Tuomisto LE et al. Emerging comorbidities in adult asthma: Risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediators Inflamm* 2016; 3690628.
16. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory Medicine* 2013; 107:1287-1300.
17. de Groot JC, Storm H, Amelink M et al. Clinical profile of patients with adult onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res* 2016 Apr; 2 (2):00100-2015 (Published online).
18. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:1068-74.
19. Normansell R, Walker S, Milan SJ et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Jan 13 (1):CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
20. Liu Y, Zhang S, Li DW et al. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e59872. doi: 10.1371/journal.pone.0059872. Epub 2013 Mar 27.
21. Boulet LP, Turcotte H, Martin J et al. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med*.2012; 106:651-60.
22. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68:322-9.