



Original

## Relación entre presencia de comorbilidad y control del asma

Luis Alejandro Pérez De Llano<sup>a,\*</sup>, Francisco Carballada González<sup>b</sup>, Olalla Castro Añón<sup>a</sup>,  
Marlies Pizarro Perea<sup>c</sup>, Manuel Vázquez Caruncho<sup>d</sup>, Adolfo Baloiira Villar<sup>e</sup> y Proyecto Camaron  
(Control del Asma Mediante el Análisis Regular del Óxido Nítrico)

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España<sup>b</sup> Sección de Alergología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España<sup>d</sup> Servicio de Radiología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Montecelo, Pontevedra, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 31 de diciembre de 2009

Aceptado el 4 de mayo de 2010

On-line el 17 de julio de 2010

## Palabras clave:

Asma

Test de control del asma

Fracción exhalada de óxido nítrico

Asma de control difícil

## RESUMEN

**Introducción:** La coexistencia de procesos potencialmente agravantes es frecuente en asmáticos, especialmente en individuos con control difícil. Es objetivo primario conocer si la comorbilidad es más frecuente en los pacientes no controlados. Como objetivo secundario nos propusimos evaluar el grado de correlación entre test de control del asma (ACT) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO).

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo, observacional, que comparó funcional y clínicamente dos grupos de asmáticos: controlados (ACT  $\geq 20$ ) y no controlados (ACT  $< 20$ ). En todos se investigó la presencia de tabaquismo, rinosinusitis, obesidad, ansiedad, depresión, disfunción de cuerdas vocales, reflujo gastroesofágico (RGE), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), EPOC y poliposis nasal.

**Resultados:** Se incluyeron 56 pacientes con asma controlada y 102 con un control subóptimo. Los pacientes con un ACT  $\geq 20$  tenían mejor función pulmonar, menor variabilidad del PEF, menos hiperreactividad bronquial y menores valores de FENO. Se hallaron comorbilidades en el 95% de los asmáticos controlados y en el 97% de los no controlados. Sólo la presencia de poliposis nasal, RGE y ABPA fue más frecuente en el grupo no controlado. Sin embargo, la presencia simultánea de 3 o más factores de comorbilidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con un control subóptimo ( $p=0,01$ ). No hubo correlación significativa entre los valores del FENO y los del ACT ( $\rho=-0,08$ ;  $p=0,32$ ).

**Conclusiones:** La suma de comorbilidades agravantes es más frecuente en pacientes con control subóptimo. No existe correlación entre los valores de ACT y de FENO.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Relationship Between Comorbidity and Asthma Control

## ABSTRACT

## Keywords:

Asthma

Asthma control test

Exhaled nitric oxide

Difficult-to-treat asthma

**Introduction:** The coexistence of potentially aggravating processes is common in asthmatics, particularly in patients with difficult control.

The primary aim of this study is to ascertain whether comorbidity is more common in uncontrolled patients. As a secondary aim, we propose to evaluate the correlation between the asthma control test (ACT) and the fraction of exhaled nitric oxide (FENO).

**Patient and methods:** A prospective, observational study comparing the function and clinical picture of two groups of asthmatics: controlled (ACT  $\geq 20$ ) and uncontrolled (ACT  $< 20$ ). They were all assessed for, smoking, rhinosinusitis, obesity, anxiety, depression, vocal cord dysfunction, gastro-oesophageal reflux (GORD), allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), COPD and nasal polyps.

**Results:** A total of 50 patients with controlled asthma and 102 with suboptimal control were included. The patients with an ACT  $\geq 20$  had better lung function, less variation in PEF, less bronchial hyper-reactivity and lower FENO values.

Comorbidities were found in 95% of the controlled asthmatics and in 97% of the uncontrolled. Only the presence of nasal polyps, GORD and ABPA was more frequent in the uncontrolled group. However, the simultaneous presence of 3 or more comorbidity factors was significantly more frequent in patients with sub-optimal control ( $P=0.01$ ).

There was no significant correlation between the FENO and the ACT values ( $\rho=-0.08$ ;  $P=0.32$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eremos26@hotmail.com (L.A. Pérez De Llano).

*Conclusions:* Aggravating comorbidities are more common in patients with sub-optimal control. There was no correlation between the FENO and the ACT values.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El objetivo fundamental del tratamiento del asma, según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009), consiste en alcanzar el control de la enfermedad y mantenerlo<sup>1</sup>, ya que ello implica acercarse a la normalidad en la calidad de vida relacionada con la salud<sup>2</sup>. Sin embargo, lo habitual es que este objetivo no se logre en un número elevado de pacientes. Un estudio de González-Barcala et al<sup>3</sup>, realizado en el ámbito de la Atención Primaria sobre una muestra de 2.159 asmáticos, mostró que el 64% de ellos estaba mal controlado.

Son muchos los factores que pueden explicar un mal control del asma: medicación administrada a dosis subóptimas<sup>4</sup>, mal cumplimiento o inadecuada técnica inhalatoria<sup>5</sup> y un fenotipo asmático poco sensible a la acción farmacológica<sup>6</sup> son algunos de ellos. En 2 series de pacientes con asma de control difícil, se encontraron procesos concomitantes que podían agravar la enfermedad en el 19–34% de los casos<sup>7,8</sup>. Es posible que la presencia de comorbilidad se asocie con una peor respuesta a la escalada terapéutica que se recomienda en los pacientes mal controlados, pero no está claro que el tratamiento particularizado de los procesos intercurrentes mejore el control del asma<sup>8</sup>.

Durante los últimos años se han desarrollado, mediante una metodología estandarizada, instrumentos diseñados para medir el control del asma desde la perspectiva del paciente. Entre ellos, el test de control del asma (ACT)<sup>9</sup>—cuya versión en idioma español ha sido recientemente validada<sup>10</sup>— se ha revelado como un cuestionario sencillo y útil para evaluar la situación clínica de los asmáticos. Por otra parte, los especialistas en asma han estado interesados en encontrar un marcador objetivo, fácil de medir y reproducible que pudiera facilitar el seguimiento de la enfermedad y evitar el exceso o el defecto en el tratamiento. El óxido nítrico exhalado (FENO)—un marcador indirecto de la inflamación bronquial eosinofílica— ha sido empleado para guiar la terapia del asma<sup>11,12</sup>. La relación entre ambos tipos de instrumentos, clínicos y bioquímicos, ha sido explorada en raras ocasiones y se ha apuntado que es posible que midan aspectos diferentes de la enfermedad<sup>13</sup>.

Este estudio se fundamenta en la hipótesis de que el control del asma puede verse negativamente afectado por procesos concomitantes. Como objetivo principal hemos querido saber si el mal control del asma se relaciona con la presencia de comorbilidades. Como objetivo secundario, nos planteamos conocer si el grado de control—medido por el ACT— se correlaciona con los niveles de FENO.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo y observacional llevado a cabo en los servicios de neumología y alergología de 2 hospitales. Se reclutaron pacientes que eran seguidos habitualmente en una consulta especializada en el tratamiento de asma.

### Pacientes

Se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes diagnosticados de asma mal controlada (definido por un valor < 20 en el ACT)

hasta alcanzar un número de 100. Se estableció un grupo control formado por los primeros 50 pacientes con asma bien controlada (ACT ≥ 20 y sin agudizaciones en los últimos 3 meses). El diagnóstico de asma fue establecido por un especialista neumólogo o alergólogo con experiencia en la enfermedad. Se consideraron asmáticos aquellos pacientes con clínica sugestiva (episodios intermitentes de tos, disnea y sibilancias) más alguno de los siguientes criterios: prueba broncodilatadora positiva, variabilidad del pico de flujo espiratorio ≥ 20%, pruebas cutáneas positivas, prueba de metacolina positiva o FENO elevado. Todos los pacientes incluidos recibían, al menos, tratamiento con un corticoide inhalado y todos los encuadrados en el grupo «no controlado» utilizaban una combinación de corticoide inhalado-β<sub>2</sub> agonista de larga duración. La totalidad de los sujetos incluidos recibió educación sobre su enfermedad y sobre el correcto uso de la medicación inhalada en una consulta de enfermería. El periodo de inclusión se prolongó desde el 1 de Febrero hasta el 24 de junio del año 2009. El estudio fue sometido a la aprobación de los Comités de Ética de cada hospital y se proporcionó un consentimiento informado a todos los participantes.

### Protocolo

En todos los casos se cumplimentó una detallada historia clínica que especificaba el hábito tabáquico, la coexistencia de rasgos atópicos, evolución de la enfermedad, tratamientos, etc. Se practicó una espirometría con prueba broncodilatadora, una prueba de metacolina (si no estaba contraindicado), medición del FENO, cumplimentación del cuestionario de Goldberg para ansiedad y depresión y se instruyó a los pacientes para que hiciesen un registro ambulatorio del pico de flujo (PEF) durante un mes. Se obtuvo una historia estructurada con el objeto de descartar procesos coexistentes (obesidad, tabaquismo, exposición al humo, ansiedad, depresión, medicaciones que pudieran afectar al control del asma, reflujo gastroesofágico, enfermedad de la vía aérea superior, disfunción de cuerdas vocales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aspergilosis broncopulmonar alérgica) susceptibles de empeorar el control del asma. Se anotó cuáles de estos procesos habían sido diagnosticados y, en los casos en los que existía una sospecha clínica no confirmada, se solicitaron las pruebas pertinentes para asegurar el diagnóstico (ej: TAC torácico o de senos, endoscopia digestiva, etc.).

### Mediciones

#### Óxido nítrico exhalado

Se realizó una medición única utilizando un dispositivo portátil (NIOX MINO; Aerocrine AB; Solna: Sweden) a un flujo oral de 50 ml/s durante 10 segundos. El sensor del aparato fue cambiado periódicamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

#### Función pulmonar

La espirometría se realizó empleando un espirómetro Dataspir 120 (Sibelmed, Spain) de acuerdo con las guías de la American Society/European Respiratory Society<sup>14</sup> para calcular el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), la capacidad vital

forzada (FVC), la relación FEV<sub>1</sub>/FVC y el pico espiratorio de flujo (PEF). Los valores de FEV<sub>1</sub> y FVC se expresaron como porcentaje sobre el teórico (% pred). La prueba broncodilatadora fue calculada como el porcentaje de variación del FEV<sub>1</sub> respecto al basal, 15 min después de inhalar 400 µg de salbutamol.

La hiperreactividad bronquial a la metacolina (expresada como PC<sub>20</sub>metacolina) fue medida con un método de respiración a volumen corriente durante 2 min, adaptado de Cockcroft et al<sup>15</sup>. Se interpretó la prueba como positiva con valores de PC<sub>20</sub> ≤ 8 mg/ml.

El PEF, medido cada 12 h con un dispositivo portátil, fue registrado por el propio paciente en un diario.

#### Cuestionario de control del asma

Se valoró el control del asma mediante el empleo de la versión validada en lengua española del Asthma Control Test (ACT)<sup>10</sup>. Los pacientes valoraron de forma subjetiva el grado de discomfort causado por el asma durante las 4 semanas precedentes respondiendo a 5 preguntas mediante una escala de 5 posibles respuestas. El ACT es sencillo, está validado, y varía con los cambios en el control a lo largo del tiempo. Un punto de corte de 19 o menos identifica a los pacientes que tienen un control subóptimo<sup>10</sup>.

#### Test de Goldberg de depresión y ansiedad

Esta prueba fue diseñada para ser usada por facultativos ajenos a la psiquiatría en investigaciones clínicas. El resultado refleja las respuestas («sí» o «no») a 9 preguntas sobre ansiedad y 9 sobre depresión (sólo es necesario responder el bloque completo de 9 preguntas si se contesta afirmativamente alguna de las primeras 4), que se centran en cómo se ha sentido el sujeto durante el mes precedente. Goldberg et al consideraron que un resultado ≥ 5 en el apartado de ansiedad o un resultado ≥ 2 en el apartado de depresión implicaba un 50% de probabilidad de sufrir un trastorno clínicamente relevante<sup>16</sup>.

**Tabla 1**

Características demográficas, clínicas y funcionales de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con el grado de control del asma

	Controlados n=56	No controlados n=102	Controlados vs no controlados
Edad (años)	53 (19) [48-58]	55 (15) [52-58]	p=0,35
Mujeres (%)	76,8% [64,2-85,6%]	71,6% [62,2-79,4%]	p=0,48
IMC	28,0 (6,2) [26,3-29,7]	29,0 (6,1) [27,9-30,2]	p=0,31
Duración de la enfermedad (años)	23 (18) [18-27]	22 (15) [19-25]	p=0,81
Inicio de la enfermedad			
Inicio temprano	53,6% [40,7-66,6%]	32,7% [24,3-43,3%]	p=0,07
Inicio tardío	46,5% [34,0-59,3%]	67,3% [57,7-75,7%]	
Positividad de pruebas cutáneas	54,5% [41,5-67,0%]	46,5% [37,1-56,2%]	p=0,34
Rasgos de atopía	67,9% [54,8-78,6%]	69,3% [59,7-77,5%]	p=0,85
Intolerancia-la AAS	7,3% [2,9-17,3%]	8,00% [4,1-15,0%]	p=1,0
FEV <sub>1</sub> (% sobre el teórico)	87,1 (15) [83,1-91,1]	71,9 (23) [67,4-76,4]	p < 0,001
FVC (% sobre el teórico)	86,3 (15) [82,3-90,3]	80,4 (18) [76,9-86,9]	p=0,04
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	75,9 (11) [73,0-78,9]	68,6 (15) [65,7-71,6]	p=0,0007
Variabilidad del PEF > 20%	25,9% [16,1-38,9%]	59,2% [49,3-68,4%]	p < 0,001
Prueba metacolina positiva	81% [66,7-90,0%]	97% [90,3 ta 99,2%]	p=0,01
N.º agudizaciones los últimos 12 meses			
Ninguna	43 (76,8%)	55 (54,5%)	Chi cuadrado=10,8
1	12 (21,4%)	29 (28,7%)	df=4
2	1 (1,8%)	12 (11,9%)	p=0,03
3	0 (0%)	2 (2%)	
4	0 (0%)	3 (3%)	
ACT	23 (2) [22-24]	14 (3) [13-15]	p=0,001
FENO	24,5 (24) [18,1-30,9]	43,1 (45) [34,3-51,9]	p=0,01

Los datos se presentan como N.º (%), media (desviación estándar), con los intervalos e confianza del 95% entre corchetes. Se define como asma de inicio temprano aquella en la que los síntomas comienzan antes de los 30 años y asma de inicio tardío si el comienzo es a partir de esa edad.

#### Análisis estadístico

Los datos se presentan como media (desviación estándar) para las variables cuantitativas y como porcentajes para las cualitativas. Para medir la normalidad se utilizó la prueba de Saphiro-Wilks. Las diferencias entre variables cuantitativas se han calculado con la prueba *t* de Student para datos independientes cuando siguen la distribución normal y con la prueba de Wilcoxon para cuando no es así. Las diferencias entre porcentajes se han calculado con la prueba exacta de Fisher. En el caso de variables ordinales se ha calculado el *ji* al cuadrado para tendencia. La presencia de factores de comorbilidad en los dos grupos (pacientes controlados y no controlados) se comparó mediante *odds ratio* calculados a partir de tablas 2 × 2, usando como grupo de referencia el de pacientes controlados y sin comorbilidad. Se utilizó *la* el coeficiente de correlación de rangos *rho* de Spearman para medir la correlación entre los valores de ACT y de FENO. Se considera significación estadística cuando *p* < 0,05. Se proporcionan los intervalos de confianza del 95%.

#### Resultados

##### Características demográficas

Se incluyeron 158 pacientes, divididos en 2 grupos: 56 con asma controlada y 102 con un control subóptimo. Las características demográficas, clínicas y funcionales se reflejan en la **tabla 1**, acompañadas de la comparación entre los dos grupos de pacientes. No se encontraron diferencias significativas en la edad, sexo ni en el IMC. Los pacientes con un ACT ≥ 20 tenían una mejor función pulmonar, menor variabilidad del PEF, menos hiperreactividad bronquial y menores valores de FENO.

##### Presencia de comorbilidad

La presencia de algún factor de comorbilidad (hábito tabáquico, exposición al humo, obesidad, rinitis o sinusitis, poliposis nasal,

reflujo gastroesofágico, aspergilosis broncopulmonar alérgica, EPOC, disfunción de cuerdas vocales, ansiedad o depresión) se encontró en el 95% [IC 95% 85,4 a 98,2] de los asmáticos controlados y en el 97% [IC 95% 91,7 a 99] de los que no habían logrado el control. No se encontraron diferencias significativas en el IMC al comparar sus distintos rangos en pacientes controlados y no controlados. De forma respectiva, IMC < 30: 64,3% [IC 95% 50,4 a 76,6] frente a 57,8% [IC 95% 48,2 a 67,4]; IMC entre 30 y 35: 21,4% [IC 95% 12,0-35,6 ] frente a 22,5% [IC 95% 14,4 a 30,7]; IMC > 35: 14,3% [IC 95% 6,6-27,1] frente a 19,6% [IC 95% 11,9 a 27,3]. Sólo la presencia de poliposis nasal: 0% [IC 95% 0-5,5] frente a 8,8% [IC 95% 4,7-15,9] ( $p=0,03$ ), la coexistencia de reflujo gastroesofágico: 8,9% [IC 95% 3,9 a 19,3] frente a 22,8% [IC 95% 15,5-31,6] ( $p=0,03$ ), y la de aspergilosis broncopulmonar alérgica: 0% [IC 95% 0 a 6,0] frente a 9,8% [IC 95% 5,4-17,1] ( $p=0,03$ ) fueron más frecuentes en el grupo no controlado. La *tabla 2* expone, expresada en OR, la incidencia de las diferentes comorbilidades entre ambos grupos.

Sin embargo, la presencia simultánea de 3 o más factores de comorbilidad fue significativamente más frecuente en los

pacientes con un control subóptimo ( $p=0,01$ ). Los ratios de pacientes con un control subóptimo respecto a los que estaban controlados fueron: 1,24 en el caso de un solo proceso de comorbilidad, 1,53 en el caso de dos procesos y 3,46 en el caso de tres o más comorbilidades, lo que muestra la tendencia de los pacientes no controlados a tener más factores agravantes que los que sí han logrado el control del asma (*fig. 1*).

#### Correlación entre el FENO y el ACT

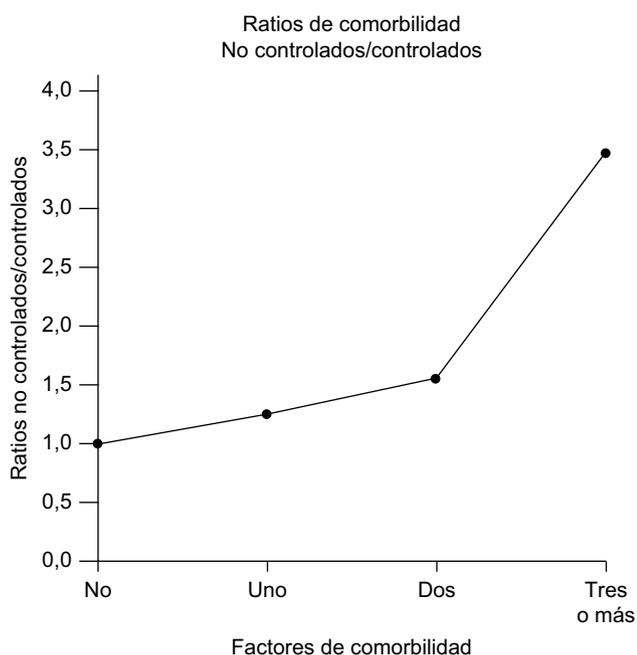
Como cabría esperar, los valores de FENO fueron significativamente menores en los pacientes controlados: 24,5 [IC 95% 18,1 a 30,9] vs 43,1 [IC 95% 34,3-51,9];  $p=0,01$ . Sin embargo, no se encontró una correlación significativa entre los valores del FENO y los del ACT cuando se estudiaron, de forma conjunta, todos los pacientes incluidos en el estudio ( $\rho=-0,08$ ;  $p=0,32$ ).

#### Discusión

Los resultados de este estudio ponen en evidencia el alto porcentaje (> 90%) de pacientes asmáticos que padecen comorbilidades susceptibles de empeorar el control del asma. Este hecho motiva que no se encuentren diferencias significativas en su incidencia entre pacientes asmáticos controlados y los que no lo están (95 vs 97%), si el concepto de comorbilidad se define como la presencia de, al menos, un factor potencialmente agravante del asma. Sin embargo, al mismo tiempo, el estudio muestra que la coexistencia en un mismo paciente de varias comorbilidades es más frecuente en los casos de mal control del asma (el 23,2% de los pacientes controlados presenta 3 o más comorbilidades, hecho que ocurre en el 44% de los no controlados).

Cada vez se concede más importancia a la influencia de la comorbilidad en la evolución y en el control del asma<sup>17</sup> y se ha postulado que la identificación de estos factores debe formar parte de la evaluación rutinaria de los asmáticos, particularmente de aquéllos de control difícil. Se ha descrito una asociación entre la gravedad y respuesta al tratamiento del asma y los siguientes procesos: reflujo gastroesofágico<sup>18,19</sup>, obesidad<sup>20,21</sup>, disfunción de cuerdas vocales<sup>22</sup>, ansiedad-depresión<sup>23,24</sup>, rinosinusitis<sup>25,26</sup> y hábito tabáquico<sup>27</sup>. Sin embargo, la influencia de estas enfermedades sobre el curso del asma es variable y, en muchos casos, no está clara en absoluto. Teóricamente, podrían alterar el fenotipo asmático (ej: tabaquismo, ABPA), ser parte del mismo proceso fisiopatológico (ej: nasosinusitis) o bien actuar como factores de confusión en el proceso diagnóstico o en la evaluación del control del asma (ej: ansiedad y depresión). Sin embargo, la repercusión de cualquiera de estos procesos en cada paciente individual es diferente y, por lo tanto, difícilmente predecible. Nuestros resultados ponen de relieve que la amplia mayoría de los asmáticos presenta alguna enfermedad intercurrente que puede alterar su evolución, independientemente de cual pueda ser el grado de control. Solo la poliposis nasal (8,8 vs 0%), el reflujo gastroesofágico (22,8 vs 8,9%) y la ABPA (9,8 vs 0%) mostraron mayor frecuencia en los pacientes no controlados (la depresión no alcanzó la significación estadística por un escaso margen). Por contra, se apreció que los pacientes con mal control muestran una tendencia clara a sumar varias comorbilidades al tiempo.

De estos resultados se pueden obtener dos consecuencias prácticas evidentes. Por un lado, si la presencia de comorbilidades se relaciona con un mal control del asma, el tratamiento específico de aquéllas podría redundar en un beneficio en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, esto no siempre es así, al menos no lo es en el caso del reflujo gastroesofágico subclínico diagnosticado por phmetría, ya que el estudio de The American Lung Association



**Figura 1.** Proporción de pacientes no controlados/controlados de acuerdo con el número de comorbilidades presente.

**Tabla 2.** Frecuencia de diagnóstico de los diferentes factores de comorbilidad en el grupo de pacientes no controlados respecto al grupo de pacientes controlados

	OR	IC 95%
Hábito de fumar	1,47	0,28-7,64
Exposición al humo	0,33	0,07-1,48
IMC > 30	1,03	0,42-2,43
Rinitis o sinusitis	0,7	0,26-1,92
Poliposis	$36 \times 10^6$	0-∞
Reflujo GE	2,03	0,62-6,71
ABPA	$32,6 \times 10^6$	0-∞
EPOC	3,11	0,51-19,2
Disfunción de cuerdas vocales	$14,16 \times 10^6$	0-∞
Ansiedad	0,91	0,33-2,52
Depresión	5,2	1,37-19,70

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Asthma Clinical Research Centers demostró que el tratamiento con esomeprazol de asmáticos con este proceso intercurrente no mejoraba el control de su enfermedad<sup>28</sup>. Por otro lado, la coexistencia de procesos que potencialmente agravan el asma, pero que tienen una naturaleza biológica diferente a ésta, puede motivar que un aumento de la medicación —basado en lo recomendado por la GEMA— resulte ineficaz, ya que los síntomas que expresa el paciente no estarían directamente relacionados con el proceso bronquial inflamatorio. De ser esto así, nos encontraríamos con situaciones de tratamiento excesivo e inadecuado. En esta circunstancia, resultaría muy útil disponer de un marcador capaz de predecir la respuesta terapéutica, distinguiendo entre pacientes infratratados y aquellos en los que resultaría superfluo un esfuerzo terapéutico específico para el asma. Nuestro grupo ha comprobado que valores de FENO elevados implican que un asmático puede alcanzar el control con un incremento en su medicación. Por contra, un paciente mal controlado y con valores normales de FENO, es improbable que mejore con más tratamiento para el asma<sup>29</sup>, lo que se traduciría en una disminución de las expectativas terapéuticas, al menos si basamos el concepto de control del asma en cuestionarios sobre los síntomas.

El ACT se ha mostrado como un instrumento fiable para medir el control del asma<sup>9</sup>. Sin embargo, se basa en la percepción subjetiva que un paciente pueda tener de los síntomas que padece y la respuesta a alguna de las preguntas que incluye (por ejemplo, «durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?») se puede ver influenciada por procesos concomitantes que pueden provocar síntomas similares (ej: obesidad, ansiedad, etc.). Siendo así, no es de extrañar que hayamos encontrado una nula correlación entre los valores de ACT y los valores de FENO. A la misma conclusión llegaron Shirai et al en un estudio con menos pacientes y que no hacía hincapié en la presencia de comorbilidad<sup>13</sup>. Como ellos encontraban valores elevados de FENO en pacientes con control total del asma, especulaban que la presencia de una inflamación eosinofílica activa subyacente (lo que en definitiva nos estaría mostrando de forma indirecta el FENO) no es obstáculo para que la medicación elimine los síntomas. En nuestra serie se observó que el valor de FENO era significativamente más alto en el grupo de pacientes con control subóptimo (43,1 vs 24,5 ppb), y el hallazgo de casos con FENO alto y ACT  $\geq 20$  fue muy poco común. Aunque la hipótesis mantenida por Shirai fuese cierta, pensamos que es excesivamente simple para explicar la discordancia entre FENO y ACT. Los pacientes con asma de control difícil forman un grupo muy heterogéneo y es posible que nuestra serie haya recogido individuos con fenotipo neutrofílico o pacientes cuyos síntomas correspondan a la presencia de comorbilidad, situaciones ambas en las que el ACT podría ser bajo y el FENO normal.

La originalidad del estudio está en haber configurado los grupos de acuerdo con el grado de control del asma, algo que no se había hecho en los trabajos previos que se centraron en el potencial efecto de la comorbilidad sobre éste. Esto nos permite acercarnos a los objetivos de la última versión de la GEMA —que apuntan al control como objetivo deseable— y especular sobre las limitaciones potenciales del ACT, una herramienta ampliamente difundida en la práctica clínica habitual. Establecer una relación causa-efecto entre la presencia de comorbilidad y un mal control del asma no será fácil, ya que existen potenciales factores de confusión que harán que los resultados sean de difícil interpretación.

Una limitación potencial del estudio es el número de pacientes incluido que, aunque mayor que en estudios similares, quizás sea insuficiente para demostrar una relación estadística entre el control del asma y ciertos procesos que —como la depresión— muestran una tendencia a alcanzar significación en

nuestros resultados. Otro defecto reside en el hecho de que el diagnóstico de reflujo gastroesofágico fue meramente clínico y no se realizó pmetría o endoscopia en todos los casos, algo que presumiblemente hubiese permitido identificar casos subclínicos.

Las conclusiones de este estudio son: la gran mayoría de los pacientes con asma —ya sea éste bien o mal controlado— presenta algún proceso susceptible de empeorar el control de la enfermedad; los pacientes con un control subóptimo muestran una tendencia a acumular comorbilidades; no existe correlación entre ACT y FENO, por lo que estas herramientas reflejan realidades clínicas diferentes.

## Contribuciones

GSK proporcionó los analizadores de óxido nítrico utilizados en este estudio. Esta fuente de financiación no participó en el diseño del estudio, ni en la recogida de los datos, ni en su análisis o interpretación. Tampoco ha estado vinculada a la redacción del manuscrito ni a la decisión de publicarlo.

## Conflicto de intereses

El Dr Luis Pérez de Llano ha recibido compensación económica de los laboratorios GSK y Astra por participar en cursos y dar charlas sobre asma.

## Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma 2009 (GEMA). Disponible en: <http://www.separ.es/doc/publicaciones/consensos/GEMA-2009.pdf>.
2. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007;29:56–62.
3. González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors Associated with Asthma Control in Primary Care Patients: The CHAS Study. *Arch Bronconeumol*. 2010. [Epub ahead of print].
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–44.
5. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, Van Tongelen I, Annemans L, Remon JP, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J*. 2008;31:790–9.
6. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62:1043–9.
7. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:478–483.
8. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58:561–6.
9. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59–65.
10. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007;44:867–72.
11. Damiá D, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ. Nitric oxide in asthma: what good does it do? *Arch Bronconeumol*. 2010;46:157–9. Epub 2010 Feb 19.
12. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231–7.
13. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:608–13.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
15. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977;7:235–43.
16. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297:897–9.
17. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33:897–906.

18. Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:131–48.
19. Nakase H, Itani T, Mimura J, Kawasaki T, Komori H, Tomioka H, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux esophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:715–22.
20. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008;63:14–20.
21. Haselkorn T, Fish JE, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med.* 2009;103:274–83.
22. Newman KB, Mason III UG, Schmalung KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(4 pt 1):1382–6.
23. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What's worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both. *Chest.* 2006;130:1039–47.
24. Deshmukh VM, Toelle BG, Usherwood T, O'Grady B, Jenkins CR, et al. The association of comorbid anxiety and depression with asthma-related quality of life and symptom perception in adults. *Respirology.* 2008;13:695–702.
25. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:73–80.
26. Castillo Vizuete JA, Mullol Miret J. Rhinitis and asthma comorbidity in Spain: the RINAIR study. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:597–603.
27. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:127–33.
28. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487–99.
29. Pérez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balóira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2009. Epub ahead of print.