

## ASMA

### Tres fenotipos en el asma de inicio en el adulto por medio de algoritmos de agrupamiento (clusters)

#### Three phenotypes in adult-onset asthma determined by clustering algorithms

GUSTAVO ADOLFO HINCAPIÉ DÍAZ, MD.

Internista, Neumólogo, Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Gustavo Adolfo Hincapié. Correo electrónico: gahincapie@gmail.com

Recibido: 27-05-2013. Aceptado: 11-09-2013.

#### Referencia

Amelink M, Nijs SB, Groot JC, van Tilburg PMB, van Spiegel PI, Krouwels FH, Lutter R, Zwinderman AH, Weersink EJM, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy* 2013;68:674-680.

#### Pregunta

¿ Es el asma de inicio en el adulto heterogénea y puede ser subdividida en varios subfenotipos?

#### Diseño

Estudio multicéntrico de corte transversal.

#### Seguimiento

Durante dos años, a partir de junio de 2009 a junio de 2011.

#### Lugar del estudio

Cuatro hospitales (un hospital universitario y tres no universitarios) en Amsterdam, Holanda.

#### Pacientes

200 sujetos con diagnóstico de asma con criterios de GINA con

mejoría del VEF<sub>1</sub> postbroncodilatador en más del 12% que inició después de los 18 años, con enfermedad estable tanto en uso de medicación como en ausencia de exacerbación en el último mes.

#### Recolección de la información

Todos los pacientes respondieron cuestionarios para evaluar datos demográficos, consumo de medicamentos, control del asma (ACQ), calidad de vida (AQLQ) y prueba de desenlace sinusal (SNOT-22); se les realizaron, además, pruebas de función pulmonar. Se evaluó el estado inmunológico con IgE total e IgE específica para alérgenos alimentarios y ambientales así como para *Apergillus fumigatus*. El estado inflamatorio se midió con fracción de óxido nítrico exhalada (FeNO) y recuento de neutrófilos y eosinófilos en sangre y esputo.

El número total de variables se redujo por eliminación de los datos no relevantes. Posteriormente se hizo un análisis de conglomerados, primero por algoritmos jerárquicos y posteriormente por algoritmos particionales, utilizando el algoritmo *K means* el cual fue repetido

199 veces, lo que permitió una precisión de repetibilidad del 98,2%.

## Resultados

Los resultados muestran que los pacientes con asma de inicio en la edad adulta eran en su mayoría mujeres (60,5%), principalmente no atópicas (55%), de las cuales solo el 39% reportó historia familiar de asma.

De otra parte, se identificaron tres subfenotipos (Tabla):

- 1. Predominio de inflamación eosinofílica severa:** 69 pacientes (34,5%); principalmente mujeres (71%) con  $VEF_1/CVF$  post broncodilatador en  $85,6 \pm 15,5\%$ , con niveles altos de FeNO e incremento del número de eosinófilos en esputo.
- 2. Síntomas frecuentes, gran utilización de recursos en salud y baja eosinofilia en esputo:** 41 pacientes (20,5%). Mujeres obesas con síntomas frecuentes, y con asistencia constante a

consultas prioritarias (70,7%), exacerbaciones (53,7%) y hospitalizaciones (31,8%). Tenían más síntomas y complicaciones de reflujo gastroesofágico. Tratamiento con corticosteroides inhalados pero a menudo esteroides orales o tratamiento con anti IgE.

- 3. Asma leve a moderada bien controlada:** 90 pacientes (45%); principalmente hombres de origen caucásico y con historia de sensibilidad a la Aspirina. Bajo número de exacerbaciones (29%) y hospitalizaciones (5,6%) en el último año.

## Conclusión

En pacientes con asma de inicio en la edad adulta, pueden identificarse tres diferentes subfenotipos con distintas características clínicas e inflamatorias. Se confirma la existencia de dos fenotipos propuestos previamente. También se muestra un tercer subfenotipo de pacientes con asma leve a moderada. La identificación de estos tres subfenotipos orienta y sugiere un tratamiento personalizado del asma.

**Tabla.** Características de base del total de la cohorte y los conglomerados individuales.

	Total	Conglomerado 1	Conglomerado 2	Conglomerado 3	p
	n=200	n=69	n=41	n=90	
Mujer %	60,5	71	68,3	48,9	0,01
Edad	53,9	54,8	53	53,7	0,7
Edad de inicio	41	40,6	41,5	41,1	0,9
Duración asma	10	10	8	8,5	0,09
IMC	28	28,2	30,4	26,7	<0,001
Paquetes año	0	1	0	0	0,15
IgE Total	105	119	84	97	0,29
Alérgenos Inh	45	43,5	48,8	44,4	0,85
Poliposis %	37	42	31,7	35,6	0,51
CVF % pred	106,6	105	94,4	113	<0,001
$VEF_1$ % pred	91,8	84,4	83,9	101,1	<0,001
$VEF_1/CVF$	91	85,6	94,3	93,6	<0,001
Cambio $VEF_1$ %	5	7	4	5	0,29
DLCO % pred.	101,2	100,7	103,4	100,5	0,62
RV/CPT % pred.	92,8	100,9	97,6	84,4	<0,001
PC 20	2,5	0,6	2,5	3,9	0,002
FEN	28,7	34	20,7	28	0,03
Eos. esputo %	2,1	6,3	0,9	1,4	0,048

### Limitaciones del estudio

La edad de inicio y la duración del asma se basó en el autorreporte, lo que puede inducir sesgo. No fue posible excluir todas las variables innecesarias con el diseño de este estudio.

La persistencia de eosinofilia en uno de los conglomerados puede estar relacionada con mala adherencia más que con mayor severidad de la enfermedad. Los pacientes fueron reclutados de hospitales de segundo y tercer nivel, y en Amsterdam la mayoría de los asmáticos son vistos en el primer nivel de atención.

### Comentario

Los resultados refuerzan la existencia de conglomerados previos de asma severa, (mujeres obesas y eosinofilia persistente) que están presentes en la mitad de los pacientes con asma que inicia en la edad adulta. La otra mitad son pacientes con asma muy bien controlada (1, 2).

Haldar y colaboradores habían descrito previamente pacientes con inflamación eosinofílica activa y pocos síntomas diurnos (3).

Por otro lado, es importante resaltar que los pacientes con inflamación eosinofílica muestran reversibilidad incompleta al VEF<sub>1</sub> lo que significa que hay riesgo de tener limitación fija al flujo aéreo (4). Implica, entonces, que el enfoque terapéutico guiado por síntomas, puede no resultar efectivo en estos pacientes y que pueden constituir un grupo objetivo para uso de anticuerpos monoclonales como anti-interleucina 5 (5).

Se confirma también que el grupo de asma-obesidad, no se asocia a inflamación eosinofílica de la vía aérea y hay menor respuesta a los esteroides inhalados, lo que conlleva peor control del asma, menor calidad de vida, mayor relación con reflujo gastroesofágico y mayor uso de recursos de salud (6).

Este estudio identificó un tercer subfenotipo de pacientes con asma leve o moderada muy bien controlada, condición casi exclusiva de la población caucásica. Similar hallazgo se menciona en un estudio realizado en el norte de Suecia, en el que luego de un seguimiento de diez años, el 70% de los pacientes tenían asma leve, mientras que solamente el 5% tenían asma severa (7).

### Bibliografía

1. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:315-323.
2. Siroux V, Basagana X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J.* 2011;38:310-317.
3. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218-224.
4. Ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:449-454.
5. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380:651-659.
6. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1328-1334.
7. Ronmark E, Lindberg A, Watson L, Lundback B. Outcome and severity of adult onset asthma—report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies (OLIN). *Respir Med.* 2007;101:2370-2377.