

Monografías NEUMOMADRID

ASMA

Jaime Fernández-Bujarrabal Villoslada  
Francisco García Río



# Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica

## ASMA

Jaime Fernández-Bujarrabal Villoslada  
Francisco García Río

### Junta Directiva

*Presidente:* C. Jiménez Ruiz  
*Vicepresidente Neumología:* J. Álvarez-Sala Walther  
*Vicepresidente Cirugía:* J. L. Bravo Bravo  
*Secretario:* S. Solano Reina  
*Tesorero:* C. Álvarez Martínez  
*Vocal Científico:* R. Álvarez-Sala Walther  
*Vocal de Congresos:* N. Moreno Mata  
*Vocal Grupos de Trabajo:* L. Puente Maestu  
*Vocal Pediatría:* C. Antelo Landeira  
*Vocal MIR:* E. García Fontán

### Comité Científico

*Presidente:* R. Álvarez-Sala Walther  
*Secretario:* G. Peces-Barba  
*Vocales:* M. J. Díaz de Atauri  
J. Fernández-Bujarrabal Villoslada  
J. Flores Segovia  
F. García Río  
J. Gaudó Navarro  
F. J. Gómez de Terreros Sánchez  
F. J. Gómez Castañón  
M. A. Juretschke Moragues  
N. Llobregat Poyán

© NEUMOMADRID  
Paseo de la Castellana, 161  
28046 Madrid

© Copyright 2001 EDICIONES DOYMA, S. L.  
Travesera de Gracia, 17-21  
08021 Barcelona

Reservados todos los derechos.  
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma  
o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier  
sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso por escrito  
de los titulares del Copyright

ISBN: 84-7592-646-0  
Depósito Legal: M-30965-2001  
Impreso en España  
Publicación autorizada como Soporte Válido. Ref. 1582-L-CM

# Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b>	
Jaime Fernández-Bujarrabal Villoslada y Francisco García Ró	7
<b>INTERCAMBIO GASEOSO EN EL ASMA BRONQUIAL</b>	
Joan Albert Barberà Mir y M. <sup>a</sup> Salud Santos Pérez	11
<b>MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA</b>	
César Picado Valles	31
<b><i>CHLAMYDIA PNEUMONIAE</i> Y ASMA BRONQUIAL</b>	
Carlos Villasante Fernández-Montes, Guadalupe Sánchez Herrero y Sagrario Mayoralas Alises	41
<b>ANÁLISIS DE LA REVERSIBILIDAD Y DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL</b>	
José Luis Izquierdo Alonso, Javier de Miguel Díez y David Jiménez de Castro	57
<b>CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN EL ASMA. PRINCIPIOS Y PRÁCTICA</b>	
Miguel Perpiñá Tordera	75
<b>LA MONITORIZACIÓN COMO GUÍA DEL TRATAMIENTO DEL ASMA</b>	
José Belda Ramírez y Joaquín Sanchís Aldas	97
<b>EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO</b>	
Pedro Martín Escribano	109
<b>ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS</b>	
Fernando Duce Gracia y Antonio Sebastián Ariño	131
<b>ASMA DIFÍCIL Y DE RIESGO VITAL</b>	
Héctor Vereá Hernando, Isabel Otero González y Marina Blanco Aparicio	151
<b>AUTOCUIDADOS, PSICOMORBILIDAD Y ADHERENCIA EN EL ASMA</b>	
Susana de la Fuente Lumbreras y Julio Ancochea Bermúdez	175
<b>PARTICULARIDADES EN EL MANEJO DEL ASMA INFANTIL</b>	
Eduardo González Pérez-Yarza, Cristina de Frutos Martínez y Javier Mintegui Aramburu	193
<b>ÍNDICE DE AUTORES</b>	227
<b>ÍNDICE ANALÍTICO</b>	229

## INTRODUCCIÓN

La Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (NEUMOMADRID) a través de su Junta Directiva y de su Comité Científico nos ha transmitido el mandato de editar una monografía sobre asma bronquial.

Es propósito de la Sociedad sacar a la luz una serie de monografías que aborden las patologías más frecuentes en algunos casos o aquellas otras en que por presentar controversias o cambios conceptuales recientes resulte más útil y necesaria su revisión y puesta al día para beneficio de aquellos que desarrollamos nuestra actividad en el ámbito de la patología respiratoria.

Aquellos que lleven ejerciendo nuestras especialidades desde hace más de 15 años habrán vivido el paso conceptual del asma como enfermedad mecánica a enfermedad inflamatoria. La broncoconstricción se explicaba en los foros académicos como resultado de la contracción del músculo liso bronquial dejando en un segundo plano el componente inflamatorio. En la actualidad la consideración de enfermedad inflamatoria como fundamento fisiopatológico casi único desplaza a las teorías de antaño. La definición más aceptada de la enfermedad considera al asma como un «trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el que participan muchas células y elementos celulares, especialmente mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y células epiteliales. En individuos susceptibles la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente por la noche y a primeras horas de la mañana. Estos episodios se asocian a una amplia pero variable obstrucción del flujo aéreo, que es reversible bien de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación causa también una hiperrespuesta bronquial ante diversos estímulos». En consonancia con lo anterior, las últimas perspectivas terapéuticas y las que están en fase experimental abordan la posibilidad de superar o mitigar la enfermedad minimizando la cadena de sucesos inflamatorios a escala bronquial.

La elevada prevalencia de la enfermedad y el incremento de su incidencia y morbimortalidad en los últimos años justifican la consideración del asma como un problema sanitario de primera magnitud. Existe una considerable variabilidad en las tasas de prevalencia descritas que parece atribuible a la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y a la diversidad metodológica empleada, así como a la diversidad ambiental. En Estados Unidos la prevalencia de asma oscila entre 3,1%-5%, según los distintos grupos etarios. En el Reino Unido alcanza un 11% de la población, mientras que en Australia se sitúa en torno al 7%-10% y en Nueva Zelanda en el 8%. En España se ha descrito una prevalen-

cia de asma próxima al 7%, con amplias variaciones locales, oscilando desde un 5% en Albacete y Galdácano hasta un 14% en Huelva. En la Comunidad de Madrid el Programa de Prevención y Control del Asma desarrolló una encuesta de prevalencia en la población de 2 a 44 años, que demostró una prevalencia acumulada en 1993 del 7,3%. Además se comprobó que en el grupo de 18 a 44 años la prevalencia acumulada aumentó desde un 6,5% en 1993 hasta un 8,3% en 1997.

El carácter episódico del asma, junto con la frecuencia con la que se diagnostica, justifica la elevada demanda asistencial que origina. La Red de Médicos Centinela de la Comunidad Autónoma de Madrid comprobó que durante el período de 1 año, una persona de cada 300 acude a una consulta extrahospitalaria por síntomas relacionados con asma. La demanda sanitaria en urgencias hospitalarias por agudización asmática en Madrid se sitúa en torno a 2,4 pacientes por 1.000 habitantes y año. De forma que en 1996 se produjeron 48 ingresos hospitalarios debidos a asma bronquial por cada 100.000 habitantes de nuestra comunidad.

La tasa de mortalidad por asma oscila entre 1,6/100.000 habitantes en Estados Unidos y 6,5/100.000 habitantes en Nueva Zelanda. Hasta 1990 España se encontraba en una posición intermedia, con una tasa de 2,8/100.000 habitantes, que en la Comunidad de Madrid fue de 1,8/100.000 habitantes. La mortalidad asociada a la enfermedad se ha incrementado en los últimos años. Este aumento ha sido atribuido a diversos factores, entre los que se encuentran los cambios ambientales, la situación socioeconómica y la realización de un diagnóstico y tratamiento inadecuados.

El conjunto de estos datos proporciona una estimación de la repercusión del asma bronquial sobre el sistema sanitario y sobre la sociedad en su conjunto en relación, sobre todo, con la pérdida de jornadas laborales, las bajas por incapacidad laboral y el gasto farmacéutico originado.

No es el objetivo de esta monografía suplir, ni parcialmente, a los capítulos que tradicionalmente constituyen los tratados básicos sobre el asma. Se ha optado por la elección de unos temas considerados más atractivos por tratarse de recientes perspectivas en la esfera de la fisiopatología, de la evaluación diagnóstica y del enfoque terapéutico. En los siguientes capítulos un grupo de reconocidos expertos nacionales analizará diferentes temas que brevemente, y desde nuestra perspectiva de editores, pasamos a justificar de manera introductiva.

El desarrollo de hipoxemia e hipercapnia durante una agudización asmática constituye uno de los criterios de gravedad más relevantes de la enfermedad. Estas alteraciones, atribuibles fundamentalmente a un desequilibrio ventilación-perfusión, ponen en evidencia las alteraciones en el *intercambio gaseoso* que experimentan los enfermos con asma bronquial. Por tanto estimamos oportuna

una revisión de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de hipoxemia e hipercapnia en el asma aguda, de las alteraciones del intercambio gaseoso durante las agudizaciones y de las posibilidades de corrección de estos trastornos.

La consideración del asma bronquial como una enfermedad inflamatoria plantea la trascendencia de la evaluación del estado inflamatorio de los pacientes para evitar la progresión y el desarrollo del remodelado de la vía aérea. Con este objetivo se han desarrollado múltiples procedimientos y se han propuesto otros tantos *marcadores inflamatorios*, algunos de ellos difíciles de aplicar rutinariamente en la clínica por su carácter cruento. En la actualidad todavía son pocos los marcadores de inflamación que han demostrado su aplicabilidad en la práctica clínica.

Aunque todavía se desconocen muchos aspectos de la patogenia del asma bronquial, existen factores de riesgo clásicos que favorecen el desarrollo de la enfermedad. La atopia, otras alteraciones genéticas, el sexo, las condiciones socioeconómicas, la exposición a alérgenos y los hábitos dietéticos son factores de riesgo conocidos. Hasta hace pocos años el papel de la infección en el desarrollo del asma se limitaba a las infecciones víricas durante la infancia. Sin embargo, en los últimos años se ha sugerido una posible relación entre asma bronquial y otros gérmenes, entre los que destaca la *Chlamydia pneumoniae*.

Pese a la ya comentada importancia del componente inflamatorio en el asma, el diagnóstico de la enfermedad todavía se asienta de modo prácticamente exclusivo en la clínica y en las alteraciones de la función respiratoria. El *análisis de la reversibilidad y de la hiperrespuesta bronquial* constituye elementos diagnósticos esenciales en la mayoría de los pacientes. Pese a la publicación de diversas normativas al respecto, todavía persisten muchos aspectos metodológicos y de interpretación controvertidos que deberían ser definidos con mayor precisión.

Además de la determinación de las alteraciones funcionales originadas por una enfermedad, en los últimos años se ha destacado la importancia de cuantificar la valoración subjetiva del impacto que conlleva padecer un determinado trastorno. En la actualidad se dispone de instrumentos específicos para medir la *calidad de vida relacionada con la salud en el asma bronquial*. La integración de estas determinaciones en la práctica clínica constituye un reto indiscutible para los próximos años.

La valoración clínica de los pacientes con asma bronquial, las determinaciones de la función respiratoria, el análisis del estado inflamatorio y la medición de la calidad de vida relacionada con la salud posiblemente permitan un mejor seguimiento de la respuesta al tratamiento de cada paciente. La posibilidad de utilizar los cambios en ciertas variables como guía para la toma de decisiones terapéuticas permitiría un tratamiento individualizado y probablemente más objetivo. La *monitorización como guía del tratamiento del asma* podría resultar más eficaz

para evitar la progresión de la enfermedad a largo plazo que las estrategias clásicas utilizadas hasta ahora.

El uso de los medicamentos antiinflamatorios ha aumentado notablemente tanto en su administración inhalatoria como oral. Ello hace que numerosos neumólogos se planteen, al utilizarlos con mayor profusión, si estos medicamentos son inocuos o si pueden pasar algún tipo de factura a corto, medio o largo plazo. En ocasiones son utilizados con cierta timidez para obviar posibles adversidades. Hemos considerado oportuno analizar *las complicaciones del tratamiento antiinflamatorio* en mayor profundidad.

Se revisan en esta monografía los *antagonistas de los leucotrienos*, que constituyen uno de los últimos grupos de medicamentos incorporados al arsenal del que disponemos en la lucha contra el asma. De relativa reciente aparición, presentan ventajas al respecto de lo que ya disponíamos para algunas situaciones determinadas. Como todo medicamento que se incorpora al tratamiento de una enfermedad es importante que encuentre su hueco adecuado a fin de no crear falsas expectativas, así como ponderar su relación coste/riesgo/beneficio.

Pese al avance del control terapéutico de la enfermedad y de sus medidas coadyuvantes existe un pequeño grupo de pacientes a los que no logramos manejar adecuadamente y que evolucionan de forma desfavorable. Es lo que hemos denominado *asma de difícil control y asma de riesgo vital*. Estos pacientes justifican un análisis más pormenorizado de sus particularidades con la finalidad de encontrar un porqué a nuestro fracaso y tratar de buscar soluciones.

En la lucha contra el asma no hay que esperar todo de los medicamentos. *La educación y autocuidados* se han demostrado eficaces en el manejo de la enfermedad, en la prevención de exacerbaciones y en un ahorro de recursos al sistema sanitario al evitar el coste de las agudizaciones. Es una opción que no debemos olvidar, si está a nuestro alcance, en el manejo de nuestros pacientes.

Es un hecho constatable, pero no fácilmente explicable desde el punto de vista epidemiológico, que el *asma infantil* va en aumento. Y más aún que el asma infantil los cuadros de broncospasmo en niños, ligados o no a procesos infecciosos intercurrentes. Niños asmáticos de hoy, probables asmáticos adultos del mañana. El enfoque de la enfermedad en su caso presenta notables particularidades, y en especial en lo referente a la esfera de elección de opciones terapéuticas y modos de administración en función de los distintos tramos de edad.

Aprovechamos esta introducción para agradecer a los autores su valiosa contribución y a NEUMOMADRID por habernos elegido para la ejecución de esta obra.

Madrid junio de 2001.

**Jaime Fernández-Bujarrabal Villoslada**  
**Francisco García Río**  
Editores

# INTERCAMBIO GASEOSO EN EL ASMA BRONQUIAL

Joan Albert Barberà Mir y M.<sup>a</sup> Salud Santos Pérez

## RESUMEN

Los episodios de asma aguda se asocian comúnmente a la alteración del intercambio pulmonar de gases, lo que condiciona el desarrollo de hipoxemia y en ocasiones de hipercapnia, siendo la magnitud de estas alteraciones la que en mayor medida determina la gravedad de la crisis asmática.

La disponibilidad de electrodos de gases sanguíneos en la década de los cincuenta supuso un importante avance para caracterizar las alteraciones gasométricas en el asma bronquial. A finales de los sesenta se realizaron estudios gasométricos en amplias series de pacientes que permitieron definir las alteraciones del intercambio de gases en el asma aguda<sup>1,2</sup>. En dichos estudios ya se sugirió que dichas alteraciones eran debidas al desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) pulmonar. Sin embargo, no fue hasta una década posterior, en la que Wagner et al<sup>3,4</sup> desarrollaron la técnica de eliminación de gases inertes múltiples, con la que fue posible evaluar las relaciones  $V_A/Q$  en los pacientes con asma bronquial<sup>5</sup>. La utilización de la técnica de gases inertes ha permitido caracterizar con detalle los distintos factores que intervienen en el intercambio de gases en el asma en distintas condiciones clínicas y experimentales.

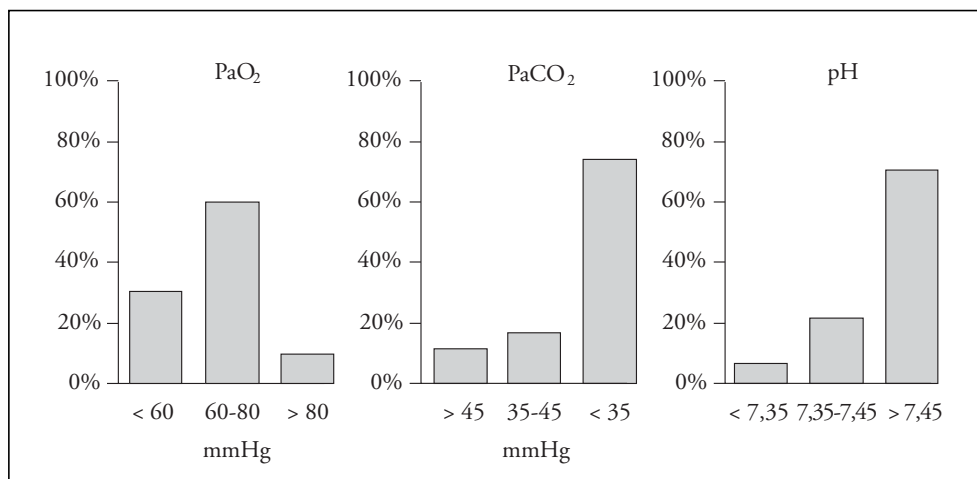
En este capítulo analizaremos las alteraciones de los gases arteriales en el asma aguda y los mecanismos que las condicionan, especialmente el desequilibrio  $V_A/Q$ . Seguidamente se evaluará la evolución de las alteraciones del intercambio gaseoso durante los episodios de agudización y su relación con otros cambios funcionales. Por último se abordará el efecto que ejercen sobre el intercambio gaseoso los principales agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento del asma aguda.

## GASES RESPIRATORIOS EN EL ASMA BRONQUIAL

En las exacerbaciones del asma son prácticamente constantes las alteraciones del intercambio gaseoso pulmonar. Los gases respiratorios en sangre arterial, que incluyen la  $PaO_2$ , la  $PaCO_2$  y el gradiente alveoloarterial de  $O_2$  ( $AaPO_2$ ), pueden fluctuar entre valores levemente anormales a extremadamente alterados<sup>6,7</sup>. En ocasiones la hipoxemia puede ser grave, acompañada o no de hipercapnia, sien-

do ésta una situación que entraña un riesgo importante para la vida del paciente<sup>7, 8</sup>. Afortunadamente la hipoxemia grave es relativamente infrecuente en las agudizaciones del asma. Una revisión basada en datos de más de 300 pacientes con exacerbación del asma reveló que solamente un 2% de los mismos tenía valores de PaO<sub>2</sub> inferiores a 50 mmHg<sup>9</sup>. La hipercapnia era algo más frecuente, dado que el 13% de los pacientes tenía una PaCO<sub>2</sub> entre 45 y 60 mmHg, aunque solamente en un 4% la PaCO<sub>2</sub> fue superior a 60 mmHg<sup>9</sup>.

Los 2 estudios más representativos sobre las alteraciones del intercambio gaseoso pulmonar en pacientes con asma aguda fueron publicados en los años sesenta<sup>1, 2</sup>. El primer estudio, realizado por Tai et al<sup>1</sup>, incluyó 12 pacientes con exacerbación grave, y 64 pacientes con exacerbaciones leves o moderadas. El segundo, realizado por McFadden et al<sup>2</sup>, estudió a una población más heterogénea compuesta de 101 pacientes con grados variables de obstrucción al flujo aéreo. De estos 2 estudios se extraen varias conclusiones. La primera, que la hipoxemia grave, la hipercapnia y la acidosis respiratoria son los rasgos principales en aquellos pacientes con exacerbaciones más graves, aunque sólo se presentan cuando la broncoconstricción es extrema. En segundo lugar, el patrón más característico de la gasometría arterial en los pacientes con broncoconstricción menos severa es la elevación del AaPO<sub>2</sub>, acompañado o no de hipoxemia, aunque casi siempre con hipocapnia y alcalosis respiratoria (fig. 1). En tercer lugar, aunque en líneas generales existe correlación entre el grado de reducción del volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) y de la PaO<sub>2</sub>, sobre todo cuando el FEV<sub>1</sub> es inferior a 1 l, la correlación entre estas variables es muy débil como para interpretar que un FEV<sub>1</sub> superior a 1 l es un indicador fiable de una PaO<sub>2</sub>



**Figura 1.** Alteraciones gasométricas en el asma aguda. Valores observados en una serie de 101 pacientes con exacerbación del asma. Adaptada de McFadden et al<sup>2</sup>.

normal. En cuarto lugar, sobre la base del modelo clásico tricompartmental de intercambio de gases<sup>10</sup>, se hipotetizó que el desequilibrio  $V_A/Q$  era el mecanismo más probable de las alteraciones de los gases respiratorios en estos pacientes.

La  $PCO_2$  arterial en el asma aguda puede estar inicialmente reducida, acompañada o no de alcalosis respiratoria. Con la evolución de la crisis, especialmente si el tratamiento no es apropiado y efectivo, el desequilibrio  $V_A/Q$  empeora. Por consiguiente, la  $PaCO_2$  tiende a aumentar. Aunque inicialmente se produce un incremento compensatorio de la ventilación, ésta puede fallar debido al aumento de la resistencia de la vía aérea y al incremento progresivo del trabajo respiratorio, llevando a fatiga y debilidad de los músculos respiratorios<sup>11</sup>, lo que puede conducir a hipercapnia con acidosis respiratoria o mixta por acumulación de ácido láctico. La relevancia clínica y terapéutica de la hipercapnia en las exacerbaciones del asma ha sido objeto de controversia. Algunos autores han observado que la hipercapnia inicial se daba en aquellos pacientes con peor evolución durante la exacerbación<sup>12-14</sup>. Por este motivo se considera que la presencia de hipercapnia debe alertar de la posibilidad de que la crisis sea potencialmente fatal, por lo que es preciso un tratamiento agresivo, que incluya la ventilación mecánica en algunos casos<sup>12-14</sup>. Sin embargo, otros autores desafían el concepto de que los niveles elevados de hipercapnia sean una indicación imperativa para instaurar ventilación mecánica<sup>15</sup>, dado que al analizar retrospectivamente la evolución de pacientes que presentaron hipercapnia, sólo una proporción reducida de éstos precisó ventilación mecánica, las crisis tendieron a revertir rápidamente y difícilmente tenían un resultado fatal.

## **MECANISMOS DE HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA EN EL ASMA AGUDA**

El desequilibrio  $V_A/Q$  es el principal mecanismo de alteración de los gases respiratorios en sangre arterial en el asma bronquial, siendo el factor determinante del grado de hipoxemia. La retención de  $CO_2$  durante las crisis asmáticas también es atribuible al desequilibrio  $V_A/Q$ , aunque la hipoventilación alveolar debida a la fatiga y/o a la debilidad de los músculos respiratorios también juega un papel importante en la misma<sup>6,7,11</sup>. Los otros 2 factores intrapulmonares que influyen en el intercambio pulmonar de gases, el incremento del *shunt* intrapulmonar y la limitación de la difusión alveolocapilar de  $O_2$  son prácticamente despreciables como mecanismos de hipoxemia o hipercapnia en el asma aguda.

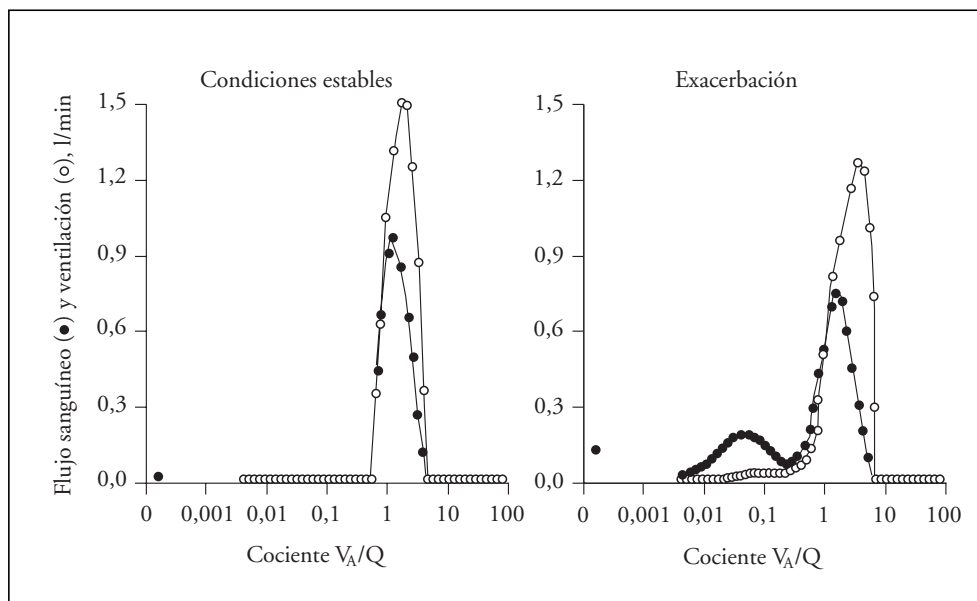
### **Medición de las distribuciones ventilación-perfusión**

El desarrollo de la técnica de eliminación de gases inertes múltiples por Wagner et al<sup>16,17</sup> ha permitido entender de forma exhaustiva el papel del desequili-

brio  $V_A/Q$  como mecanismo de las alteraciones gasométricas en el asma bronquial (para los detalles completos sobre la técnica se remite al lector a revisiones específicas<sup>18</sup>). A continuación se resumen algunos conceptos generales de utilidad práctica.

Para calcular las distribuciones  $V_A/Q$  en un modelo multicompartimental de pulmón se utilizan las retenciones y excreciones de 6 gases inertes que se infunden por vía intravenosa. Estos 6 gases cubren un amplio espectro de solubilidad en sangre. Las concentraciones de estos 6 gases en sangre arterial y venosa mixta y en aire espirado se utilizan para calcular la retención (relación entre la concentración arterial y la espirada) y la excreción (relación entre la espirada y la de la sangre venosa mixta) específica de cada gas. A partir de estas mediciones se calcula la distribución  $V_A/Q$  que se ajusta mejor a las mismas.

La **figura 2** muestra una distribución  $V_A/Q$  normal tal y como se obtiene con la técnica de eliminación de gases inertes. En el gráfico los símbolos indican la



**Figura 2.** Distribuciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) en el asma bronquial. En condiciones de estabilidad clínica (izquierda) la distribución de la perfusión pulmonar (símbolos cerrados) y de la ventilación alveolar (símbolos abiertos) son unimodales, estrechas y con un valor de  $V_A/Q$  promedio cercano a 1,0. La dispersión de la perfusión ( $\log SD Q$ ) y de la ventilación ( $\log SD V$ ) tienen valores normales, 0,41 y 0,42, respectivamente. Durante la agudización (derecha) una proporción significativa del flujo sanguíneo pulmonar se distribuye en unidades alveolares poco ventiladas, con cociente  $V_A/Q$  bajos, lo que da lugar a que la distribución de la perfusión se ensanche y adopte un patrón bimodal ( $\log SD Q$ , 1,54). La consecuencia del empeoramiento de las distribuciones  $V_A/Q$  es la presencia de hipoxemia severa ( $PaO_2$ , 57 mmHg).

cantidad de ventilación y de perfusión (eje Y) que se distribuye en unidades alveolares con 50 valores de  $V_A/Q$  distintos (de 0 a infinito) representados en el eje X con una escala logarítmica. Las líneas se han añadido para facilitar su interpretación visual. La perfusión y ventilación alveolar globales se corresponden con la suma de los valores individuales de la distribución respectiva. En los sujetos sanos, y en la mayoría de los pacientes asmáticos en período intercrítico, ambas distribuciones son unimodales con 3 características principales: simetría, localización alrededor de un valor  $V_A/Q$  medio de 1,0 y dispersión muy estrecha (toda la ventilación alveolar y la perfusión se distribuyen en unidades con cocientes  $V_A/Q$  comprendidos entre 0,1 y 10). Dicho de otro modo, en los sujetos sanos no existe perfusión en unidades con cocientes  $V_A/Q$  bajos (pobremente ventiladas) ni ventilación distribuida en unidades con cocientes  $V_A/Q$  elevados (con perfusión escasa). El *shunt*, tal y como se detecta con la técnica de eliminación de gases inertes, se define como la cantidad de perfusión en áreas con cociente  $V_A/Q$  igual a cero (en la práctica, inferior a 0,005). El *shunt* postpulmonar, que se corresponde con la circulación bronquial y la de Tebesio, no es detectable con esta técnica. Consecuentemente, el valor de *shunt* medido con la técnica de eliminación de gases inertes es inferior al cociente de mezcla venosa ( $Q_S/Q_T$ ) medido convencionalmente<sup>16</sup>. El valor normal de espacio muerto fisiológico medido con la técnica de gases es habitualmente inferior al 30% de la ventilación global y también algo inferior al calculado con la fórmula de Bohr tradicional ( $V_D/V_T$ ). Mientras que la fórmula de Bohr incluye las unidades con efecto similar al del espacio muerto, cuya  $PCO_2$  alveolar es inferior a la arterial, el valor obtenido con la técnica de gases inertes incluye sólo aquellas unidades cuyo cociente  $V_A/Q$  es superior a 100.

El valor  $V_A/Q$  medio de cada distribución y su dispersión se usan comúnmente para cuantificar el grado de desequilibrio  $V_A/Q$ . En un pulmón perfectamente homogéneo,  $\log SD Q$  y  $\log SD V$  deberían ser iguales a cero. Sin embargo, en la práctica en individuos sanos suelen oscilar entre 0,3 y 0,6 debido en parte a las diferencias regionales ocasionadas por la gravedad. Por tanto, valores de  $\log SD Q$  superiores a 0,6 y de  $\log SD V$  superiores a 0,65 deben considerarse como indicativos de desequilibrio  $V_A/Q$ <sup>19</sup>. Empleando un modelo matemático de pulmón multicompartimental, J. B. West<sup>20</sup> demostró que valores de  $\log SD Q$  o  $\log SD V$  de 1,0 y de 1,5 implicaban un grado moderado y severo, respectivamente, de desequilibrio  $V_A/Q$ . El grado de desigualdad  $V_A/Q$  también puede cuantificarse a partir del porcentaje de perfusión o de ventilación en regiones con cocientes  $V_A/Q$  anómalos que en condiciones normales no están ni ventiladas ni perfundidas. Así, índices adicionales de desequilibrio  $V_A/Q$  son la perfusión en unidades alveolares con cocientes  $V_A/Q$  anormalmente bajos (inferiores a 0,1) y la ventilación alveolar en regiones con cocientes  $V_A/Q$  anor-

malmente altos (superiores a 10)<sup>18</sup>. El grado de desequilibrio  $V_A/Q$  también puede evaluarse cualitativamente a partir de la morfología de la distribución, que puede tener un patrón unimodal, estrecho o ancho, o bien un patrón claramente bimodal (fig. 2)<sup>18</sup>.

### Relaciones ventilación-perfusión en el asma aguda

El grado de desequilibrio  $V_A/Q$  durante las exacerbaciones del asma guarda relación con la severidad y la amplitud de la crisis. En las crisis leves o moderadas las distribuciones  $V_A/Q$  pueden ser normales o estar sólo mínimamente alteradas, con distribuciones de la perfusión pulmonar débilmente ensanchadas y de morfología unimodal, con un ligero incremento de  $\log SD Q$ . En estas crisis leves la  $PaO_2$  suele ser normal, aunque el  $AaPO_2$  se encuentra elevado<sup>6,7</sup>.

Los pacientes con crisis asmáticas de riesgo vital, con<sup>21</sup> o sin<sup>22-24</sup> ventilación mecánica, son los que exhiben el perfil más extremo de desequilibrio  $V_A/Q$ , consistente en un patrón bimodal de la distribución de la perfusión pulmonar (fig. 2). En esta situación un porcentaje significativo del flujo sanguíneo pulmonar se distribuye en unidades alveolares pobremente o muy pobremente ventiladas, con cociente  $V_A/Q$  bajos.

En las exacerbaciones del asma no suele producirse incremento del *shunt* intrapulmonar, independientemente de la amplitud y severidad del desequilibrio  $V_A/Q$ , incluso en las agudizaciones más graves, en condiciones de riesgo vital. Este hecho refleja la coexistencia de 3 sucesos fisiopatológicos. Primero, que la oclusión de la vía aérea nunca llega a ser completa; segundo, que la ventilación colateral es efectiva para preservar la ventilación en las unidades alveolares distales, más allá de las vías aéreas obstruidas; y tercero, que la vasoconstricción hipóxica de la circulación pulmonar está operando eficazmente y contribuyendo a evitar un mayor deterioro de la desigualdad  $V_A/Q$ . Existen otros 2 aspectos fisiopatológicos importantes en las exacerbaciones del asma que han puesto de manifiesto los estudios efectuados con la técnica de gases inertes. El primero se refiere al mínimo aumento de áreas pulmonares con cocientes  $V_A/Q$  alto, o por encima de lo normal, que se verían reflejados en un aumento de la dispersión de la distribución de la ventilación ( $\log SD V$ ); el segundo es la presencia de un incremento discreto del espacio muerto<sup>21, 24</sup>. Sin embargo, este hecho tiene poca influencia sobre el valor de  $PaO_2$ , puesto que las áreas con cocientes  $V_A/Q$  alto contribuyen escasamente a mejorar la saturación de oxígeno arterial. Esta característica es paradójica en los pacientes con crisis asmáticas, pues se esperaría que el gas alveolar, atrapado con presiones intraalveolares aumentadas, disminuiría el flujo sanguíneo en esas áreas pulmonares y facilitaría el desarrollo de áreas con cocientes  $V_A/Q$  altos<sup>25</sup>.

Los defectos  $V_A/Q$  descritos en las exacerbaciones del asma<sup>22,23</sup> son consistentes con los estudios clásicos de alteraciones del intercambio pulmonar de gases<sup>1,2</sup>. En el modelo clásico de pulmón tricompartmental<sup>10</sup> se han descrito valores de  $Q_S/Q_T$  y de  $V_D/V_T$  aumentados. Estos parámetros proporcionan una estimación grosera del desequilibrio  $V_A/Q$  subyacente. El  $Q_S/Q_T$  aumentado indica la presencia de áreas extensas con cocientes  $V_A/Q$  bajos, que condicionan un incremento de la dispersión de la perfusión pulmonar.

Mientras que el mecanismo de hipoxemia arterial ha sido minuciosamente investigado, principalmente a través del uso de la técnica de eliminación de gases inertes, las causas de hipercapnia permanecen mucho más oscuras y en la misma juega un papel fundamental la respuesta ventilatoria.

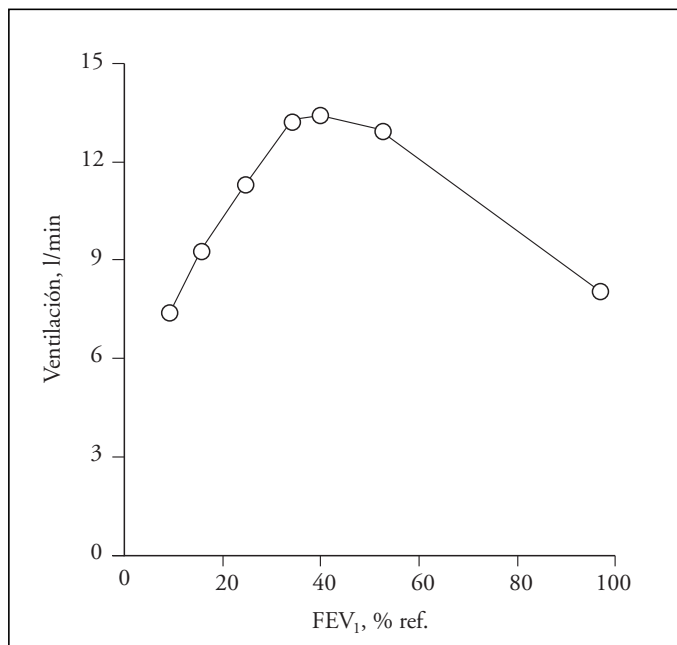
### Factores extrapulmonares

En situaciones de aumento del desequilibrio  $V_A/Q$ , en las que el *shunt* intrapulmonar es prácticamente inexistente, como es el caso del asma aguda, cambios en la ventilación alveolar y en el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta ejercen una marcada influencia en el grado de hipoxemia y de hipercapnia<sup>20</sup>. Diferencias en los denominados mecanismos extrapulmonares de regulación del intercambio gaseoso, particularmente en la ventilación, el gasto cardíaco o el consumo de oxígeno pueden explicar por qué pacientes con grados similares de desequilibrio  $V_A/Q$  muestran valores distintos de  $PaO_2$  y  $PaCO_2$ .

### Ventilación

Cuando existe un aumento moderado de la obstrucción del flujo aéreo se produce hipocapnia porque el incremento de la ventilación excede el valor necesario para mantener la  $PaCO_2$  dentro de los límites normales, incluso en presencia de desequilibrio  $V_A/Q$ . Este hecho confirma la hipótesis de que el impulso ventilatorio en las crisis asmáticas no es debido a la alteración del intercambio gaseoso. De hecho, la ventilación minuto tiende a incrementar en respuesta a un mayor grado de obstrucción bronquial hasta que se producen reducciones extremas del flujo aéreo (fig. 3).

Actualmente existen evidencias de que la hipercapnia en las crisis asmáticas sólo se produce cuando la carga ventilatoria excede a la función de los músculos respiratorios<sup>26</sup>. Algunos autores contemplan esta situación como un mecanismo de defensa dirigido a evitar la fatiga de la musculatura respiratoria<sup>27</sup>. Los factores que en mayor medida contribuyen a incrementar la carga ventilatoria son el incremento de resistencia de la vía aérea, la hiperinsuflación pulmonar y el desarrollo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) intrínseca<sup>11</sup>.



**Figura 3.** Relación entre la ventilación minuto y el valor de FEV<sub>1</sub> (expresado como porcentaje del valor de referencia) en pacientes con asma aguda. La ventilación minuto aumenta en las agudizaciones moderadas y se reduce en las de mayor gravedad. Adaptada de McFadden et al<sup>2</sup>.

La evolución de hipocapnia inicial, asociada a hiperventilación y alcalosis respiratoria, a hipercapnia con acidosis, pasando por valores normales de PaCO<sub>2</sub> y pH, ha recibido la denominación de *crossover*. Dicha evolución refleja una situación crítica en el asma aguda y debe alertar sobre la necesidad de instaurar soporte ventilatorio mecánico. De todos modos, tal y como se ha señalado anteriormente, no todos los autores consideran que la presencia de hipercapnia condicione necesariamente un fallo ventilatorio inminente<sup>15</sup>.

### *Gasto cardíaco*

En las agudizaciones del asma leves o moderadas los valores de PaO<sub>2</sub> pueden ser normales a pesar del incremento en la desigualdad V<sub>A</sub>/Q, debido al efecto compensatorio de un gasto cardíaco excepcionalmente elevado<sup>28</sup>. El mecanismo por el cual este incremento del gasto cardíaco ayuda a optimizar la PaO<sub>2</sub> frente a la influencia deletérea del desequilibrio V<sub>A</sub>/Q subyacente, posiblemente sea por su efecto sobre la PO<sub>2</sub> venosa mixta<sup>29</sup>, que tiende a aumentar al incrementarse el gasto cardíaco. Uno de los factores que pueden contribuir al aumento del gasto cardíaco es la ansiedad originada por la crisis asmática, que probablemente incrementa los niveles de catecolaminas liberadas. Junto a ello, el uso enérgico de fármacos vasoactivos, tales como las metilxantinas o los agonistas adrenérgicos, también podría contribuir al incremento del gasto cardíaco. Así, la presencia de

un gasto cardíaco elevado puede considerarse beneficioso para el intercambio gaseoso en el asma aguda.

## EVOLUCIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO EN EL ASMA AGUDA

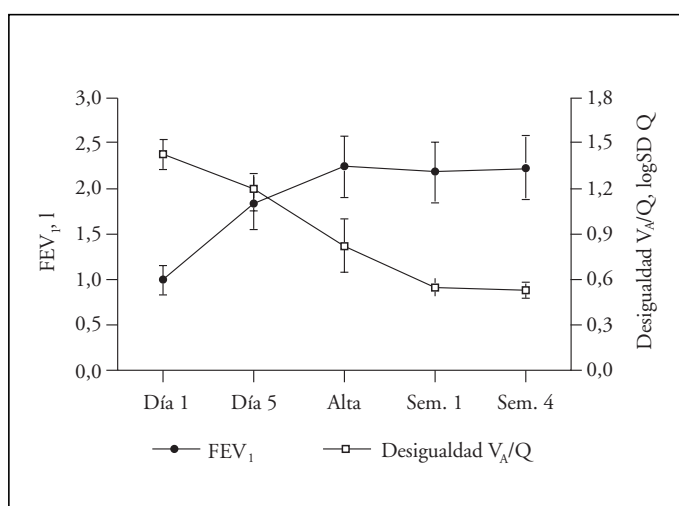
McFadden et al<sup>30</sup> intentaron correlacionar la mecánica pulmonar con los síntomas y hallazgos físicos durante las exacerbaciones del asma y en la fase de recuperación tras el tratamiento. Uno de los hallazgos más relevantes, además de la pobre correlación entre los signos y síntomas clínicos y las alteraciones funcionales, fue la manera en la que los pacientes mejoraban. Cuando la sintomatología clínica mejoró, la mecánica pulmonar todavía oscilaba entre el 40% y el 50% del valor de referencia. Cuando los signos físicos mejoraron, estos marcadores de función pulmonar estaban aún en el 60%-70% del valor de referencia. Puesto que en las crisis asmáticas los síntomas y signos desaparecieron coincidiendo con cambios importantes en la resistencia de la vía aérea y en el FEV<sub>1</sub>, más que con ningún otro parámetro, se hipotetizó que las manifestaciones clínicas del asma aguda guardaban relación principalmente con el estrechamiento de las vías aéreas de grueso calibre. El hecho de que otros índices espirométricos más sensibles y los volúmenes pulmonares estáticos persistieran alterados, se interpretó como un reflejo del estrechamiento de la vía aérea de pequeño calibre. Esto sugiere que las vías aéreas de grueso calibre tienden a estrecharse bruscamente al ser estimuladas, aunque dicha situación suele revertir rápidamente con el tratamiento broncodilatador. Por el contrario, la vía aérea de pequeño calibre reacciona de forma más lenta, intensa y persistente.

Rudolf et al<sup>31</sup> estudiaron seriadamente los cambios en los gases sanguíneos arteriales en pacientes con una crisis asmática severa. La PaO<sub>2</sub> a menudo tardó una semana o más para volver a los límites normales y no hubo correlación entre los valores de PaO<sub>2</sub> y las cifras de flujo aéreo máximo. La edad, la duración del episodio agudo y la severidad de la obstrucción de la vía aérea no se correlacionaron con los cambios en la gasometría arterial. Estos investigadores especularon con la idea de que las alteraciones gasométricas y los índices de flujo aéreo máximo representaban 2 fenómenos fisiopatológicos diferentes.

La disociación entre espirometría y alteración del intercambio gaseoso fue confirmada posteriormente en un estudio de Roca et al<sup>22</sup>, en el que se utilizó la técnica de eliminación de gases inertes para medir las distribuciones V<sub>A</sub>/Q. Ocho pacientes con agudización grave del asma fueron estudiados diariamente durante la hospitalización, y semanalmente después del alta hospitalaria, durante un período de 1 mes. El principal hallazgo de este estudio fue la falta sistemática de correlación entre el desequilibrio V<sub>A</sub>/Q y la espirometría, tanto en el

momento del ingreso como durante la hospitalización. Sin embargo, sí que se observaron correlaciones significativas hacia el final del estudio, a las 3-4 semanas tras el alta hospitalaria, cuando se alcanzó la recuperación máxima de ambas alteraciones funcionales (fig. 4). De hecho, en la mayoría de los pacientes se demostró una evolución diferente de estos 2 marcadores funcionales hasta su recuperación. Así, mientras que las variables espirométricas mejoraron inmediatamente después del inicio del tratamiento, la  $\text{PaO}_2$  y las distribuciones  $V_A/Q$  necesitaron más tiempo para recuperarse (fig. 4). Puesto que el flujo espiratorio máximo está relacionado sobre todo con los síntomas clínicos, se pensó que el desequilibrio  $V_A/Q$  sería una manifestación más silente y persistente de asma bronquial. De hecho podría pensarse que las variables espirométricas están reflejando la broncoconstricción reversible en las vías aéreas de grueso calibre, mientras que las alteraciones  $V_A/Q$  están más relacionadas con sucesos que ocurren en las vías aéreas más pequeñas y periféricas, donde la inflamación de la pared puede prevalecer sobre la broncoconstricción. De este estudio se concluyó que las alteraciones del intercambio de gases no pueden ser inferidas de las alteraciones espirométricas. Por otra parte, el retraso en la mejoría de las variables del intercambio pulmonar de gases, más específicamente del desequilibrio  $V_A/Q$ , comparado con los síntomas y los índices espirométricos, nos hace plantear la necesidad de un tratamiento más prolongado.

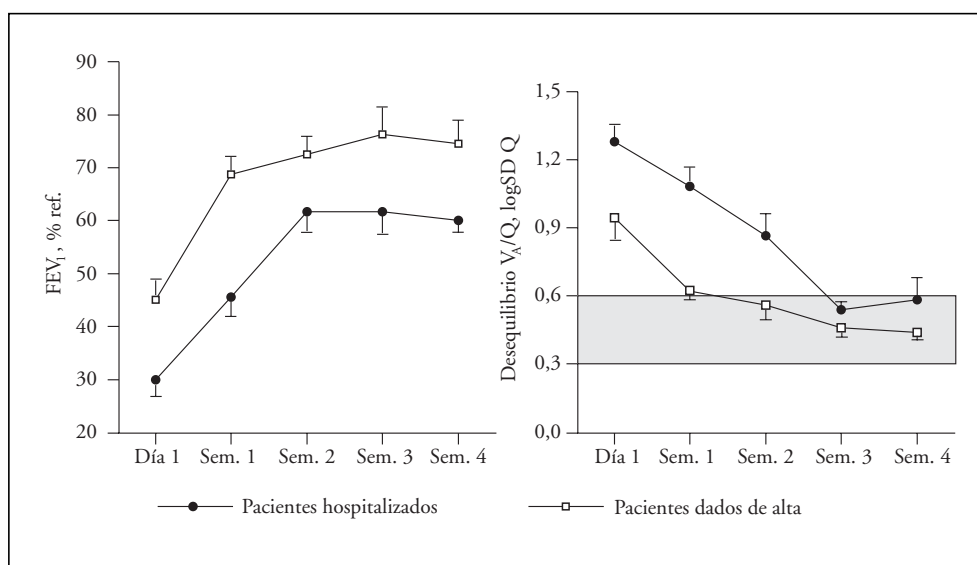
Mihatsch et al<sup>32</sup> estudiando niños admitidos en el hospital por una crisis asmática encontraron resultados similares a los de los adultos<sup>22</sup>. La oxigenación arterial, medida por pulsioximetría, necesitó más tiempo para recuperarse que el flujo espiratorio máximo, con un retraso de tiempo de unas 12 horas. Una inferencia clínica de este estudio es que, combinando una medida simple de función



**Figura 4.** Evolución del FEV<sub>1</sub> (símbolos abiertos) y del índice de desigualdad V<sub>A</sub>/Q (logSD Q) (símbolos cerrados) en pacientes con exacerbación del asma que requirieron hospitalización. Mientras que el FEV<sub>1</sub> alcanzó el valor máximo en el momento del alta hospitalaria, el valor de logSD Q no se normalizó (< 0,6) hasta transcurrida 1 semana tras el alta hospitalaria. Adaptada de Roca et al<sup>22</sup>.

de la vía aérea, tal como el flujo espiratorio máximo, y la  $SaO_2$ , tendríamos medidas fisiológicas sencillas que facilitarían el manejo de las crisis asmáticas en niños.

Ferrer et al<sup>23</sup>, usando la técnica de gases inertes estudiaron si los pacientes con exacerbaciones asmáticas que eran dados de alta satisfactoriamente del servicio de urgencias presentaban desequilibrio  $V_A/Q$  e índices de flujo espiratorio máximo diferentes a los de los pacientes que requirieron hospitalización. La hipótesis fue que la recuperación simultánea de ambas alteraciones,  $V_A/Q$  y espirometría, en los pacientes dados de alta en el servicio de urgencias indicaría un menor grado de cambios inflamatorios en el árbol bronquial, específicamente en las vías aéreas más distales. El estudio demostró que en la sala de urgencias tanto la obstrucción al flujo aéreo como las anomalías del intercambio gaseoso estaban más alteradas en los pacientes hospitalizados que en los dados de alta (fig. 5). Sin embargo, mientras que la recuperación de las alteraciones espirométricas fue similar en ambos grupos de pacientes, las alteraciones  $V_A/Q$  se recuperaron de manera distinta (fig. 5). Los pacientes hospitalizados mostraron un retraso en la mejoría del desequilibrio  $V_A/Q$  en relación a los índices de flujo aéreo, de forma similar a la observada en el estudio de Roca et al<sup>22</sup>. Por el con-



**Figura 5.** Evolución del FEV<sub>1</sub> (izquierda) y del índice de desigualdad  $V_A/Q$  (logSD Q) (derecha) en pacientes con exacerbación del asma que requirieron hospitalización (símbolos cerrados) o que fueron dados de alta en el servicio de Urgencias (símbolos abiertos). Los pacientes que requirieron hospitalización presentaron mayor deterioro funcional al inicio de la crisis y la recuperación, especialmente de las distribuciones  $V_A/Q$ , fue más lenta que la de los pacientes dados de alta en el servicio de urgencias. Adaptada de Ferrer et al<sup>23</sup>.

trario, en los pacientes enviados al domicilio la recuperación de las 2 variables funcionales fueron idénticas. Estos hallazgos indican que los pacientes que necesitan hospitalización tienen un grado de inflamación del árbol bronquial más intenso, lo cual hace que la recuperación con el tratamiento sea más larga. Este dato es consistente con la hipótesis de que el intercambio pulmonar de gases podría reflejar la naturaleza más permanente de los efectos inflamatorios sobre las vías aéreas periféricas, distinto de la severidad de la broncoconstricción de las vías aéreas centrales, más fácilmente reversibles. Además tiene sentido que cuando la exacerbación del asma es más grave, más profundos son los cambios obstructivos que afectan a las vías aéreas periféricas.

## **BASES ESTRUCTURALES DE LAS ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO**

Los trastornos del intercambio gaseoso en el asma aguda son consistentes con las alteraciones estructurales de la vía aérea observadas en pacientes que fallecen durante crisis asmáticas graves: obstrucción bronquial, aumento de la musculatura lisa, infiltrado inflamatorio peribronquial e incremento de las secreciones mucosas intraluminales. El intenso estrechamiento bronquial producido por estas alteraciones disminuye la ventilación en las unidades alveolares dependientes, condicionando el desarrollo de unidades con cocientes  $V_A/Q$  reducidos. Sin embargo, estas alteraciones estructurales no explican todos los cambios en las relaciones  $V_A/Q$  observados en el asma bronquial. Recientemente, estudios de nuestro grupo<sup>33-35</sup> han puesto de manifiesto de manera indirecta la relevancia de la permeabilidad anormal de la vía aérea, secundaria a la liberación de mediadores inflamatorios, en la patogénesis de las desigualdades  $V_A/Q$  en el asma. Estudios de provocación con factor activador de las plaquetas (PAF) demuestran que la administración por vía inhalada de dicho agente produce un deterioro de las relaciones  $V_A/Q$  idéntico al que ocurre en las exacerbaciones del asma<sup>33</sup>. Dicho deterioro no es debido exclusivamente a broncoconstricción, uno de los efectos que produce la administración de PAF<sup>35</sup>, sino que está influido también por factores que modulan el flujo vascular en la pared bronquial y promueven el desarrollo de exudado en la misma<sup>36</sup>.

Estudios anatomopatológicos recientes permiten explicar las bases estructurales de la disociación que existe entre la evolución de las alteraciones espirométricas y las del intercambio gaseoso en el asma aguda. Empleando biopsias bronquiales y transbronquiales, Kraft et al<sup>37</sup> han demostrado que en pacientes con asma nocturna la respuesta inflamatoria de la vía aérea no afecta sólo a las vías aéreas proximales, sino también a las distales, e incluso al tejido alveolar. En dichos estudios se ha demostrado la presencia de infiltrado inflamatorio en el teji-

do alveolar constituido por eosinófilos y macrófagos, y que el infiltrado inflamatorio en la periferia del pulmón contribuía más a los cambios de la función pulmonar que la inflamación en la vía aérea proximal. Además, a pesar de que el FEV<sub>1</sub> era similar durante el día y la noche, la resistencia de la vía aérea periférica era significativamente superior durante la noche<sup>38</sup>. El transporte de oxígeno a los tejidos y la oxidación celular también estaban significativamente alterados durante los episodios nocturnos de obstrucción bronquial<sup>39</sup>, lo que da idea de la profunda alteración del intercambio gaseoso que se produce en los mismos. En un reciente estudio *post mortem* en pacientes que fallecieron durante una crisis asmática también se ha demostrado la presencia de infiltrado inflamatorio intenso en las vías aéreas de pequeño calibre<sup>40</sup>.

## EFECTO DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS SOBRE EL INTERCAMBIO DE GASES

### Administración de oxígeno

Puesto que la hipoxemia es debida principalmente al desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$ , su corrección es relativamente fácil aumentando la concentración de O<sub>2</sub> inspirado, habitualmente de 0,3 a 0,6, sin que se produzcan efectos colaterales inesperados. Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico, debe tenerse en cuenta que la respiración de O<sub>2</sub> al 100% suele acompañarse del deterioro de las relaciones  $V_A/Q$  debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>24</sup>.

En pacientes con asma aguda sometidos a ventilación mecánica la administración de O<sub>2</sub> al 100% promueve el desarrollo de *shunt* intrapulmonar, habitualmente de grado moderado, inferior al 10%<sup>6</sup>. Este cambio nunca se observa en pacientes con asma aguda respirando espontáneamente<sup>24</sup> o con asma persistente estable<sup>41</sup>. Aunque se desconoce el mecanismo preciso por el que se produce *shunt*, se ha sugerido que los pacientes en situación más crítica son más propensos al desarrollo de atelectasias por reabsorción<sup>21</sup>.

En la práctica, el empeoramiento de las relaciones  $V_A/Q$  al administrar O<sub>2</sub> al 100% influye poco sobre la PaO<sub>2</sub>, ya que ésta rápidamente supera los 450-500 mmHg. Por este motivo, una PaO<sub>2</sub> inferior a 300 mmHg en condiciones de hiperoxia en un paciente con exacerbación del asma debería alertar sobre la posible presencia de una complicación que cause *shunt* intrapulmonar, por lo que es necesario en estos casos excluir la existencia de una consolidación (neumonía) o colapso pulmonar (neumotórax o atelectasia), lo cual puede realizarse fácilmente mediante una radiografía de tórax.

En los pacientes con asma aguda la respiración de O<sub>2</sub> a concentraciones elevadas suele acompañarse de un pequeño incremento de la PaCO<sub>2</sub>, del orden de

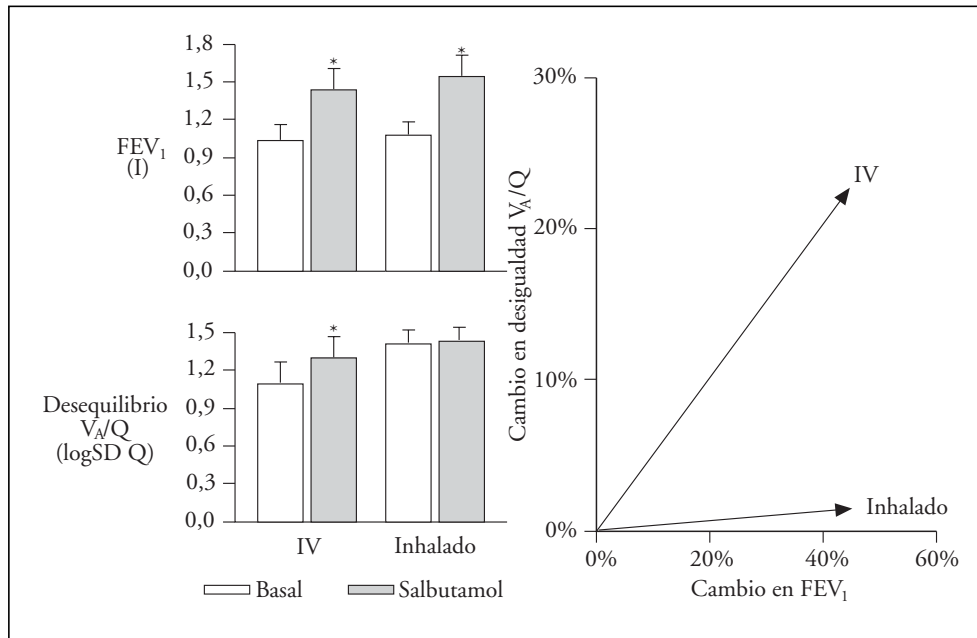
3-5 mmHg<sup>7</sup>, secundario al deterioro de las relaciones  $V_A/Q$ . No obstante, McFadden<sup>9</sup> ha sugerido que en algunos pacientes con asma aguda de riesgo vital el incremento de la  $PaCO_2$  con la administración de  $O_2$  al 100% podría apuntar a un efecto depresivo sobre la ventilación, similar al observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, en estos casos es difícil atribuir esta respuesta de la  $PaCO_2$  a la administración de  $O_2$ , dado que en las situaciones más críticas los pacientes ya pueden presentar de por sí hipoventilación alveolar por la fatiga y extenuación de la musculatura respiratoria<sup>42</sup>.

### Broncodilatadores

Los broncodilatadores son los fármacos de elección para el tratamiento del asma aguda<sup>43,44</sup>. De todos modos desde el punto de vista del intercambio gaseoso es preciso señalar que los broncodilatadores agonistas- $\beta_2$  también poseen acción vasoactiva y, por consiguiente, pueden modificar las relaciones  $V_A/Q$ .

Uno de los broncodilatadores de uso más generalizado es el salbutamol. Ballester et al<sup>24</sup> demostraron que en pacientes con asma aguda la acción del salbutamol sobre las distribuciones  $V_A/Q$  dependía de la ruta de administración. La administración de 600  $\mu$ g de salbutamol mediante cartucho presurizado tuvo un efecto broncodilatador muy efectivo, incrementando el FEV<sub>1</sub> un 50%, sin que se produjeran cambios en la  $PaO_2$ , el gasto cardíaco o las distribuciones  $V_A/Q$ . Sin embargo, tras la administración de salbutamol por vía intravenosa a dosis de 4  $\mu$ g/min, a pesar de que la eficacia broncodilatadora fue similar a la del cartucho presurizado, el gasto cardíaco aumentó un 50% y se produjo un deterioro de las relaciones  $V_A/Q$  (fig. 6). Esta discrepancia se explica por la distinta acción sobre la circulación pulmonar de las 2 formas de presentación. Mientras que la vía inhalada no produce ningún cambio vascular significativo, la administración intravenosa no sólo aumenta el gasto cardíaco, sino que ejerce una acción vasodilatadora pulmonar que inhibe la vasoconstricción hipóxica y promueve el desequilibrio  $V_A/Q$  (fig. 7).

Esta acción de los fármacos  $\beta$ -adrenérgicos sobre las distribuciones  $V_A/Q$  ya la habían demostrado Wagner et al<sup>5</sup> en su primer estudio con la técnica de gases inertes en pacientes con asma moderado, a quienes la administración de isoproterenol nebulizado produjo un empeoramiento transitorio en el  $V_A/Q$  con un incremento sustancial del gasto cardíaco. En modelos caninos de broncoconstricción se ha demostrado que la nebulización de epinefrina, isoproterenol y salbutamol provoca una respuesta del intercambio de gases distinta, a pesar de producir un aumento del flujo aéreo similar, siendo el salbutamol y la epinefrina menos deletéreos para el intercambio de gases que el isoproterenol<sup>45</sup>. Este hecho puede estar relacionado con las propiedades  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicas de estos distin-

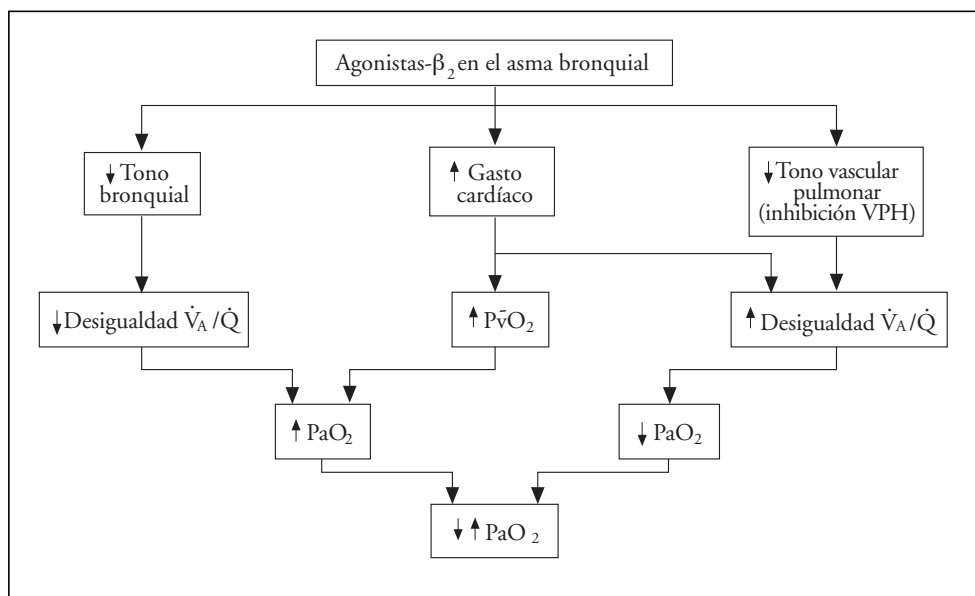


**Figura 6.** Efecto de la vía de administración de salbutamol sobre el FEV<sub>1</sub> y las relaciones V<sub>A</sub>/Q. El salbutamol administrado por vía inhalada e intravenosa tuvo un efecto similar sobre el FEV<sub>1</sub>. Por el contrario, mientras que salbutamol administrado por vía inhalada no modificó las distribuciones V<sub>A</sub>/Q, el administrado por vía intravenosa produjo un deterioro significativo de las mismas, atribuible a la inhibición de la

vasoconstricción pulmonar hipóxica. Adaptada de Ballester et al<sup>24</sup>.

tos agentes farmacológicos<sup>45</sup>. Asimismo, cuando se han comparado los efectos de fenoterol, salbutamol y bromuro de ipratropio, administrados por vía inhalada, se ha demostrado claramente que el fenoterol y el salbutamol son más efectivos como broncodilatadores que el bromuro de ipratropio<sup>46</sup>. Sin embargo, el fenoterol tiene un efecto más perjudicial porque induce más efectos nocivos metabólicos (hipocalcemia) y cardíacos (taquicardia) que los otros 2 agentes. Estas acciones colaterales del fenoterol se han invocado para explicar las epidemias de asma de riesgo vital que se produjeron en Nueva Zelanda en la década de los ochenta<sup>6</sup>. Posiblemente ello sea debido a que el fenoterol ejerce una acción menos selectiva sobre los receptores  $\beta_2$  que el salbutamol<sup>47</sup>.

La acción hemodinámica de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos tiene un doble efecto sobre el intercambio gaseoso: por un lado, el incremento del gasto cardíaco puede considerarse beneficioso, puesto que aumenta el contenido de O<sub>2</sub> en la sangre venosa mixta, mejorando así la PaO<sub>2</sub>; por otro lado, la acción vasodilatadora sobre la circulación pulmonar puede tener un efecto perjudicial al deteriorar las relaciones V<sub>A</sub>/Q, disminuyendo el valor de PaO<sub>2</sub><sup>29</sup>. El efecto final de



**Figura 7.** Efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos en el asma bronquial. Las distintas acciones sobre el tono bronquial, el gasto cardíaco y el tono vascular pulmonar explican el efecto variable que pueden tener sobre la  $PaO_2$ . VPH: vasoconstricción pulmonar hipóxica.

los broncodilatadores agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos sobre la  $PaO_2$  dependerá del equilibrio entre las distintas acciones fisiológicas de los mismos (fig. 7). En la práctica clínica debe tenerse en cuenta, por tanto, que la  $PaO_2$  puede disminuir como consecuencia de la administración de broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas, un efecto que se conoce tradicionalmente como «hipoxemia paradójica»<sup>48</sup>. Asimismo, los hallazgos señalados indican que el salbutamol puede ser administrado de forma más segura por vía inhalada que por vía intravenosa. Estudios recientes han puesto de manifiesto un efecto deletéreo adicional de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos al demostrarse que la administración masiva de los mismos puede aumentar significativamente el consumo de  $O_2$ <sup>49</sup>, lo que tiene un efecto perjudicial sobre el intercambio de gases al disminuir el contenido de  $O_2$  en la sangre venosa mixta.

Durante muchos años el uso de teofilina en el tratamiento del asma aguda ha estado sujeto a controversia<sup>50</sup>. Sin embargo, varias guías clínicas<sup>43, 44, 51</sup> recomiendan el uso de metilxantinas en pacientes con asma aguda que no responden a otros tratamientos y requieren de ingreso hospitalario. Además, en vista del potencial efecto antiinflamatorio de las metilxantinas<sup>52</sup>, recientemente se ha reevaluado el papel de las mismas en el tratamiento del asma. Dado que las metilxantinas pueden inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica y empeorar el

intercambio gaseoso pulmonar<sup>53</sup>, nuestro grupo ha evaluado los efectos de la aminofilina administrada por vía intravenosa sobre las distribuciones  $V_A/Q$  en pacientes hospitalizados por una exacerbación del asma<sup>54</sup>. La aminofilina tuvo un efecto broncodilatador discreto, incrementando el FEV<sub>1</sub> el 17%, pero no modificó la PaO<sub>2</sub> debido a que tampoco empeoró las distribuciones  $V_A/Q$ . Estos datos indican que la aminofilina, administrada dentro del margen terapéutico habitual, puede utilizarse con seguridad como fármaco de segunda línea en el tratamiento del asma aguda en aquellos casos en que se precise una mayor acción broncodilatadora.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el material facilitado y los comentarios sobre el manuscrito efectuados por el profesor R. Rodríguez-Roisin. M.<sup>a</sup> Salud Santos es perceptora de una beca personal concedida por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tai E, Read J. Arterial-blood gas tension in asthma. *Lancet* 1967;i:644-646.
2. McFadden ERJ, Lyons H. Arterial blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968; 278:1.027-1.032.
3. Wagner PD, Naumann PF, Laravuso RB. Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography. *J Appl Physiol* 1974; 36:600-605.
4. Evans JW, Wagner PD. Limits on  $V_A/Q$  distributions from analysis of experimental inert gas elimination. *J Appl Physiol* 1977; 42:889-898.
5. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:511-524.
6. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Contributions of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 3: Bronchial asthma. *Thorax* 1994; 49:1.027-1.033.
7. Rodríguez-Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J* 1997; 10:1.359-1.371.
8. Corbridge TC, Hall J. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1.296-1.316.
9. McFadden ERJ, Hejal R. Asthma. *Lancet* 1995; 345:1.215-1.220.
10. Riley RL, Cournand A. «Ideal» alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lung. *J Appl Physiol* 1949; 1:825-847.
11. Rossi A, Appendini L, Poggi R, Ganassini A, Brandolese R, Luzzani A. Acute bronchial asthma: indications for intensive care. *Eur Respir Rev* 1993; 14:400-403.
12. Sheehy AF, DiBenedetto R, Lefrak S, Lyons HA. Treatment of status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1972; 130:37-42.

13. Scoggin CH, Sahn SA, Petty TL. Status asthmaticus. A nine-year experience. *JAMA* 1977; 238:1.158-1.162.
14. Westerman DE, Benatar SR, Potgieter PD, Ferguson AD. Identification of high-risk asthmatic patients. Experience with 39 patients undergoing ventilation for status asthmaticus. *Am J Med* 1979; 66:565-572.
15. Mountain RD, Sahn SA. Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:535-539.
16. Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O<sub>2</sub>. *J Clin Invest* 1974; 54:54-68.
17. Evans JW, Wagner PD. Limits on V<sub>A</sub>/Q distributions from analysis of experimental inert gas elimination. *J Appl Physiol* 1977; 42:889-898.
18. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1: Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1994; 49:815-824.
19. Cardús J, Burgos F, Díaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:648-653.
20. West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir Physiol* 1969; 7:88-110.
21. Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Torres A, Roca J, Wagner PD. Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with status asthmaticus needing mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:732-739.
22. Roca J, Ramis L, Rodríguez-Roisin R, Ballester E, Montserrat JM, Wagner PD. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1.055-1.061.
23. Ferrer A, Roca J, Wagner P, López F, Rodríguez-Roisin R. Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:579-584.
24. Ballester E, Reyes A, Roca J, Guitart R, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989; 44:258-267.
25. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of bloodflow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19:713-724.
26. McKenzie DK, Allen GM, Bulter JE, Gandevia SC. Task failure with lack of diaphragm fatigue during inspiratory resistive loading in human subjects. *J Appl Physiol* 1997; 82:2.011-2.019.
27. McKenzie DK, Bellemare F. Respiratory muscle fatigue. En: Gandevia SC, Enoka RM, McComas AJ, Stuart DG, Thomas CK, eds. *Fatigue: neural and muscular mechanisms*. New York: Plenum Press, 1995; 401-414.
28. Wagner PD, Hedenstierna G, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1.278-1.282.

29. Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3:469-482.
30. McFadden ERJ, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288:221-225.
31. Rudolf M, Riordan JF, Grant BJB, Maberly DJ, Saunders KB. Arterial blood gases in acute severe asthma. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:55-62 .
32. Mihatsch W, Geelhoed GC, Landau LI, LeSouëf PN. Time course of change in oxygen saturation and peak expiratory flow in children admitted to hospital with acute asthma. *Thorax* 1990; 45:438-441.
33. Félez MA, Roca J, Barberà JA, Santos C, Rotger M, Chung KF, et al. Inhaled platelet-activating factor worsens gas exchange in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:369-373.
34. Rodríguez-Roisin R, Félez MA, Chung KF, Barberà JA, Wagner PD, Cobos A, et al. Platelet-activating factor causes ventilation-perfusion mismatch in humans. *J Clin Invest* 1994; 93:188-194.
35. Díaz O, Barberà JA, Marrades R, Chung KF, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Inhibition of PAF-induced gas exchange defects by beta-adrenergic agonists in mild asthma is not due to bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:16-22.
36. Roca J, Félez MA, Barberà JA, Rotger M, Santos C, Chung KF, et al. Salbutamol inhibits platelet activating factor-induced effects in man. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1.740-1.744.
37. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1.505-1.510.
38. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Irvin CG. Peripheral airway resistance increases at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:A679-A679.
39. Kraft M, Williams BT, Walther JM, Martin RJ, Cairns CB. Impairment of peripheral tissue oxygenation and cellular oxidation in patients with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:A895-A895.
40. Fauls JL, Tormey VJ, Leonard C, Burke CM , Farmer J, Horne SJ, et al. Lung immunopathology in cases of sudden asthma death. *Eur Respir J* 1997; 10:301-307.
41. Ballester E, Roca J, Ramis L, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in severe chronic asthma. Response to 100% oxygen and salbutamol. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:558-562.
42. Molfino N, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky A. Respiratory arrest in near fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:285-288.
43. National Heart LaBI. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:601-641.
44. De Diego A, Casán P, Duce F, Gáldiz JB, López-Viña A, Manresa F, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la agudización asmática. *Arch Bronconeumol* 1996; 32:1-7.
45. Rodríguez-Roisin R, Bencowitz HZ, Ziegler MG, Wagner PD. Gas exchange responses to bronchodilators following methacholine challenge. *Am Rev Respir Dis* 1983; 130:617-626.

### 30 INTERCAMBIO GASEOSO EN EL ASMA BRONQUIAL

46. Bremner P, Burgess C, Beasley R, Woodman K, Marshall S, Crane J, et al. Nebulized fenoterol causes greater cardiovascular and hypokalemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics. *Respir Med* 1992; 86:419-423.
47. Wong CS, Pavord ID, Withams JA, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990; 336:1.396-1.399.
48. Halmagyi DF, Cotes JE. Reduction of systemic blood oxygen as a result of procedures affecting the pulmonary circulation in patients with chronic pulmonary disease. *Clin Sci* 1959; 18:475-489.
49. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993; 48:882-885.
50. McFadden ER. Methylxanthines in the treatment of asthma: the rise, the fall and the possible rise again. *Ann Intern Med* 1991; 115:323-324.
51. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48:S1-S24.
52. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus teophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1.412-1.418.
53. Tai E, Read J. Response of blood gas tensions to aminophylline and isoprenaline in patients with asthma. *Thorax* 1967; 22:543-549.
54. Montserrat JM, Barberà JA, Viegas C, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:28-33.

# MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN EN EL ASMA

César Picado Valles

## RESUMEN

El desarrollo conceptual fisiopatológico del asma desde enfermedad mecánica del bronquio hasta considerarse como un proceso inflamatorio de la mucosa bronquial ha marcado la evolución de los últimos tiempos en lo relativo a esta enfermedad.

Establecido el concepto de inflamación como anomalía básica, la medición de la intensidad de la inflamación y de las lesiones histológicas que le acompañan se ha considerado fundamental para poder evaluar con mayor precisión la importancia del proceso y al mismo tiempo la eficacia de los tratamientos empleados en el control de la enfermedad.

Se han postulado muchos posibles marcadores como útiles para el manejo del asma bronquial. En algunos casos se trataba de detectar un marcador precoz que nos pudiera anticipar las crisis o mala evolución de un paciente. En otros se pretendía establecer una monitorización que permitiese un seguimiento terapéutico más estrecho y reducir así la terapia al mínimo necesario para mantener un adecuado nivel de calidad de vida.

A través de la broncoscopia y de la biopsia bronquial se investigaron en los últimos años algunas sustancias marcadores del proceso inflamatorio. Este procedimiento tiene el inconveniente de su agresividad, por lo que en este tipo de pacientes difícilmente se puede usar de forma rutinaria. Las últimas tendencias han buscado métodos mejor tolerados que pudieran llevar a una evaluación repetida de la situación inflamatoria de las vías aéreas en la enfermedad asmática.

La eosinofilia en el esputo y la cuantificación de gases en el aire exhalado, en concreto del óxido nítrico, emergen como 2 de los marcadores que pueden resultar más útiles en el manejo de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La inflamación bronquial es un componente fundamental del asma. Esta inflamación se considera que es la responsable de la aparición de lesiones en el epitelio (descamación epitelial), engrosamiento de la *membrana reticularis*, proliferación vascular e hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial.

La medición de la intensidad de la inflamación y de las lesiones histológicas que la acompañan se ha considerado fundamental para poder evaluar con mayor precisión la importancia del proceso y al mismo tiempo la eficacia de los tratamientos empleados en el control de la enfermedad. Con esta finalidad hace unos pocos años se introdujo el empleo de la fibrobroncoscopia y de la biopsia bronquial en el estudio del asma. Este procedimiento tiene el inconveniente de su agresividad por lo que difícilmente se puede usar de forma rutinaria. Por ello en los últimos años se han buscado métodos mejor tolerados y con menos inconvenientes que permitieran llevar a cabo una evaluación repetida de la situación inflamatoria de las vías aéreas en el asma. Hoy en día se emplean fundamentalmente 2 métodos: el análisis de la eosinofilia en el esputo y la cuantificación de gases en el aire exhalado.

## **EOSINOFILIA EN EL ESPUTO**

Desde hace mucho tiempo se conoce que la presencia de abundantes eosinófilos en el esputo es una de las características de la secreción bronquial. Este hecho se descubrió analizando el esputo obtenido de manera espontánea. Sin embargo, no siempre es posible obtener muestras de esputo de los pacientes asmáticos y en otras ocasiones su calidad es muy baja, lo cual impide obtener resultados reproducibles. Recientemente se ha introducido el estudio de la eosinofilia en las secreciones bronquiales en el esputo inducido mediante la nebulización de una solución hipertónica y un tratamiento adecuado de la muestra que permite el aislamiento, identificación y cuantificación de las células presentes en las secreciones bronquiales.

### **Eosinofilia en el esputo inducido**

La metodología del esputo inducido ha sido el motivo de abundantes estudios en la última década, habiéndose llegado a un cierto refinamiento en su preparación, con lo cual se ha logrado transformarla en una técnica válida con una reproductibilidad aceptable<sup>1</sup>.

La inducción del esputo se logra mediante la inhalación de un aerosol de una solución salina hipertónica. De manera periódica se solicita al paciente que trate de expectorar en un recipiente. Ya que las soluciones hipertónicas pueden desencadenar broncoespasmo, se administra previamente a la nebulización un broncodilatador  $\beta_2$ -adrenérgico. La evolución de la función pulmonar mediante espirometría o medición del flujo espiratorio máximo se debe controlar regularmente. Si se observa un descenso superior al 10% en estas mediciones se debe establecer un control muy estrecho de la evolución y si se observa un descenso

del 20% o superior debe detenerse la nebulización. Si la espirometría basal antes del inicio de la nebulización muestra valores inferiores al 70% del valor teórico, se recomienda empezar las nebulizaciones con un suero salino isotónico. Con las debidas precauciones el método se ha mostrado razonablemente seguro incluso en pacientes con asma de moderado a grave con obstrucción crónica del flujo aéreo<sup>2, 3</sup>.

Se debe evitar la contaminación del esputo con saliva, para lo cual se recomienda que el paciente se enjuague la boca con agua y trague la misma antes de expectorar. El esputo obtenido se debe procesar en las 2 horas siguientes, nunca más tarde. De acuerdo a los 2 métodos más utilizados se puede proceder a procesar todo el esputo recogido o sólo las porciones más densas del mismo. En los 2 métodos el esputo es tratado con un agente proteolítico para romper el moco y permitir la liberación y aislamiento de las células. Tras un tiempo de incubación la suspensión se filtra para eliminar el moco. Se cuenta el número de células mediante un citómetro y se analiza la viabilidad celular mediante la tinción del azul tripán. Se concentran las células mediante citocentrifugación, se tiñen y se realiza el recuento.

En los sujetos normales no se detectan o se detecta un número muy bajo de eosinófilos. Los macrófagos representan aproximadamente el 60% de las células y el resto son mayoritariamente neutrófilos (37%). Sólo se observan algunos linfocitos (0,5%) y células epiteliales bronquiales (0,3%) y otro pequeños número de células metacromáticas o inidentificables<sup>4</sup>.

Un aumento en el número de eosinófilos se considera característico del asma, aunque también se puede encontrar en la llamada bronquitis eosinofílica<sup>5</sup>. En el asma el número de eosinófilos aumenta tras la exposición a los alérgenos a los cuales están sensibilizados los pacientes<sup>6</sup>.

La eosinofilia en el esputo suele ser muy sensible al tratamiento con glucocorticoides inhalados, que suelen causar una rápida disminución de los mismos hasta llevarlos a valores normales, salvo en los casos raros en los que la enfermedad se muestra resistente al tratamiento<sup>7</sup>.

Los antagonistas de los leucotrienos disminuyen la eosinofilia del esputo<sup>8</sup>, en cambio los broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos no la alteran<sup>9</sup>.

### **Aplicaciones del estudio del esputo inducido en el asma**

El estudio del esputo puede ser útil en el diagnóstico y evaluación del tratamiento en el asma. Por definición, un asma difícilmente puede ocurrir sin la presencia de eosinofilia en el esputo. Por lo tanto, el estudio del esputo puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de los procesos obstructivos que afectan a las vías aéreas. Sin embargo, la presencia de eosinofilia en el esputo no es ne-

cesariamente sinónimo de enfermedad asmática, ya que como ha sido señalado anteriormente, la bronquitis eosinofílica suele cursar con abundantes eosinófilos en el esputo<sup>5</sup>. La presencia de una neutrofilia intensa en un asmático no tratado con glucocorticoides permite orientar el proceso hacia bronquitis crónica, bronquiectasias o mucoviscidosis.

La medición de la eosinofilia en el esputo puede ayudar a descubrir los agentes causales del asma en algunos pacientes. Un ejemplo es el asma profesional, ya que mediante mediciones de la eosinofilia en el esputo en los períodos de exposición y durante las ausencias al trabajo, puede permitir observar oscilaciones en la intensidad de la eosinofilia lo que permitirá confirmar la sospecha diagnóstica<sup>10</sup>.

El estudio del esputo también puede ser de utilidad en la evaluación del tratamiento glucocorticoideo en el asma. Cuando un paciente es tratado con estos fármacos, lo habitual es detectar un rápido descenso del número de eosinófilos. De no ocurrir así, se debe sospechar que el paciente no toma la medicación o lo hace de manera insuficiente<sup>11</sup>. En el caso de que no existan dudas sobre el diagnóstico, el paciente está tomando el tratamiento glucocorticoideo de manera adecuada con escasa o nula respuesta terapéutica, y si se detectan abundantes neutrófilos y escasos o ningún eosinófilo en el esputo se debe sospechar que se trata de un asma resistente a los glucocorticoides<sup>12</sup>.

Aunque aún son escasos los estudios prospectivos, el cambio en el porcentaje de eosinófilos en el esputo puede ser utilizado para predecir el inicio de una exacerbación<sup>13</sup>.

El estudio de la eosinofilia en el esputo inducido requiere contar con una infraestructura técnica mínima (nebulizador, citocentrífuga, tinciones y microscopio) y técnicos para obtener, procesar y cuantificar el esputo. Es decir, requiere tiempo y es costoso por el capítulo de gastos de personal.

## OXIDO NÍTRICO EN EL AIRE EXHALADO

La medición del óxido nítrico (NO) en el aire exhalado se considera como un marcador de la inflamación de las enfermedades de las vías aéreas en general, aunque con especial interés para cuantificar el grado de inflamación en el asma.

El origen del NO exhalado (NOE) no está totalmente clarificado, aunque se conoce que puede estar producido por las células epiteliales y por células inflamatorias, entre las que se encuentran los eosinófilos y los mastocitos<sup>14</sup>. En el asma el aumento en la producción de NO es debida a la estimulación y regulación al alza de la NO sintasa inducible por la acción de citocinas proinflamatorias. Los niveles de NOE se pueden encontrar aumentados en el asma y en una gran variedad de enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, entre las que se incluyen bronquiectasias<sup>15</sup>, infecciones víricas<sup>16</sup> y bronquitis eosinofílica<sup>17</sup>.

El NO participa en la regulación de la infiltración eosinofílica presente en las reacciones alérgicas. Los eosinófilos activados liberan NO el cual favorece la emigración de otros eosinófilos al aumentar el paso de los mismos a través del endotelio de los vasos sanguíneos<sup>18,19</sup>.

### **Medición de NO exhalado. Aspectos metodológicos**

Los métodos de medición del NOE han sido perfeccionados en pocos años desde que se inició su empleo en el estudio de las enfermedades inflamatorias respiratorias. La estandarización del procedimiento permitirá comparar los resultados obtenidos por diversos grupos y centros<sup>20</sup>.

La mayor cantidad de óxido nítrico de las vías aéreas se produce en los senos nasales. Ya desde el inicio del estudio del NOE en el asma se pudo comprobar que la contaminación del NOE bronquial con el NO nasal podía fácilmente provocar falsos resultados y por ellos se desarrollaron métodos para que no ocurriera. Todos los métodos pretenden cerrar el velo del paladar con el fin de evitar el paso del NO nasal hacia las vías aéreas inferiores. La contaminación se evita introduciendo una pequeña resistencia espiratoria que induce el cierre del velo del paladar.

La influencia del NO ambiental en las mediciones del NOE ha sido motivo de controversia y debate. El óxido nítrico puede alcanzar valores muy elevados y por tanto interferir en las mediciones del NOE. En general, la presencia de concentraciones elevadas de NO en el ambiente no son un problema insalvable si se logran espiraciones lentas de entre 10 y 15 segundos. Con este tiempo se logra que el NO ambiental no afecte el NOE que se mide y que corresponde al detectado en la fase final de la espiración cuando se alcanza el *plateau*. Sin embargo, en algunos enfermos muy obstruidos y en niños es posible que no se puedan conseguir espiraciones alargadas y no se logre alcanzar el *plateau* y por tanto no se logren mediciones fiables. En estos casos se puede recurrir al empleo de aire artificial que no contenga NO y que el paciente respire del recipiente que lo contiene previamente a realizar la maniobra espiratoria<sup>20</sup>.

Los primeros estudios de medición del NOE pusieron de manifiesto que su concentración en el aire exhalado estaba inversamente relacionada a la rapidez de la maniobra espiratoria. Ello es debido a que la eliminación del NO está regulada por diferencias en el gradiente de concentración entre el lugar en donde se produce el óxido nítrico (mucosa respiratoria) y el lugar hacia donde se desplaza (vías aéreas); este gradiente lógicamente dependerá a su vez de la velocidad de exhalación. Con flujos espiratorios bajos el gradiente de concentración entre la mucosa respiratoria y el aire de las vías aéreas será menor y por tanto la eliminación del NO será menor que a flujos altos y por ello la concentración del

NO será más alta con flujos bajos que con regímenes espiratorios acelerados. Estos hechos han motivado que diversas sociedades científicas hayan desarrollado normas estandarizadas para la medición del NOE, entre las cuales se encuentra el uso de un flujo espiratorio de  $50 \pm 5$  ml/s<sup>20</sup>.

En resumen, las recomendaciones para la medición del NOE incluyen las siguientes normas:

- 1) Colocar al paciente sentado y relajado.
- 2) Realizar una inspiración profunda y posteriormente proceder a una exhalación contra una resistencia a un flujo de 50 ml/s.
- 3) La exhalación debe durar entre 10 y 15 segundos.
- 4) Lograr un *plateau* del NOE de al menos 3 segundos y una pendiente de menos del 10%.
- 5) Repetir las maniobras hasta conseguir al menos 3 mediciones similares.
- 6) Cuando las concentraciones de óxido nítrico en el aire ambiental son elevadas es recomendable inspirar aire libre de NO previamente a la maniobra espiratoria.

La valoración del NOE requiere realizar inicialmente una inversión costosa en el material utilizado en su medición (medidor de NO, medidor de CO o de presiones). En contraposición, la cuantificación del NOE requiere poco tiempo y el consumo de productos es mínimo, por lo que el coste final de una determinación de NOE es bajo comparado al del estudio del esputo inducido.

### Aplicaciones de la medición del NO exhalado

La utilidad de la medición del NOE aún es motivo de estudio y discusión. En lo que se refiere al asma se considera que la cuantificación del NOE puede ser útil en las siguientes circunstancias: marcador de la existencia de asma, indicador del uso correcto de los glucocorticoides inhalados y antagonistas de los leucotrienos (detector de mentiras) y medidor del grado de control del asma.

1) *Marcador de la existencia de asma.* Como ha sido señalado, el NOE puede encontrarse aumentado en varias enfermedades (infección vírica, bronquiectasias, bronquitis eosinofílica) por ello un NOE elevado no puede considerarse como una prueba diagnóstica del asma. Sin embargo, valores normales en un paciente sospechoso de padecer asma y que no esté recibiendo tratamiento con glucocorticoides o antileucotrienos debe hacer sospechar que el paciente está afecto de otro proceso.

2) *Indicador del uso correcto de los glucocorticoides inhalados y antagonistas de leucotrienos (detector de mentiras).* El NOE es muy sensible a la acción de los glucocorticoides, hasta al punto que unos pocos días de tratamiento reducen de

manera marcada las concentraciones de NOE<sup>21</sup>. Cuando un paciente asmático al cual se le ha prescrito un tratamiento con glucocorticoides no muestra cambios apreciables en los niveles de NOE nuestra primera sospecha debe ir dirigida al grado de adhesión del paciente al tratamiento. La acción de los antagonistas de los leucotrienos sobre el NOE es menos intensa y de inicio más lento que la de los glucocorticoides. No obstante, como en el caso de los glucocorticoides, una falta de efecto del tratamiento sobre el NOE nos debe hacer pensar que el paciente no realizaba de manera adecuada el tratamiento.

3) *Medidor del grado de control del asma*. La medición del NOE se correlaciona mejor con los parámetros que son indicadores del grado de control del asma (síntomas, uso de medicación de rescate, respuesta al broncodilatador) que con los que se relacionan con la gravedad de la enfermedad (grado de obstrucción bronquial)<sup>22</sup>. Cuando un paciente asmático sometido a un tratamiento con glucocorticoides inhalados sigue mostrando valores elevados de NOE debemos sospechar que el paciente requiere un tratamiento antiinflamatorio más energético, siempre que nos hayamos asegurado previamente que el paciente está realizando el tratamiento prescrito.

## CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas que cursa con obstrucción bronquial oscilante y reversible. El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por la presentación de exacerbaciones de diferente gravedad que obligan al uso de broncodilatadores. El tratamiento del asma se basa en el empleo de medicación antiinflamatoria en combinación con broncodilatadores  $\beta$ -adrenérgicos de acción corta y prolongada. Hasta ahora la toma de decisiones sobre el tipo de fármacos y las dosis que de los mismos debe recibir el paciente se basa en la sintomatología clínica y en las pruebas de función pulmonar. No obstante, estos criterios no dan una información fiable sobre el grado de inflamación de la mucosa ni tampoco de los efectos que sobre la misma tiene el tratamiento empleado.

En los últimos años ha habido un interés creciente en conseguir métodos que nos informen de forma directa o indirecta del grado de inflamación de las vías aéreas. Dado que el uso de biopsias bronquiales es impracticable por razones diversas, se han buscado otros métodos que permitan realizar una evaluación sencilla y repetida de la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los 2 métodos más estudiados son la evaluación de la eosinofilia en el esputo inducido y del NOE. Ambos procedimientos ofrecen información complementaria a la que se recoge mediante la historia clínica y el estudio de la función pulmonar. Los nuevos métodos no pueden sustituir a los clásicamente utilizados, pero ayudan a compen-

sar sus deficiencias. Con estos métodos es posible conocer mejor si el paciente está realizando correctamente el tratamiento, el grado de respuesta al mismo y si los fármacos empleados son capaces de controlar el proceso inflamatorio. Con ser importantes estas aportaciones, aún quedan muchas preguntas por contestar, entre ellas, por ejemplo, conocer si la información que ofrecen estos métodos es diferente, complementaria o redundante. Estas respuestas son importantes para poder discernir el lugar que tiene el estudio de la eosinofilia en el esputo y del NOE, evaluados por separado o de forma combinada, en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes asmáticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kips JC, Fahy JV, Hargreave FE, Ind PW, In't Veen JCCM. Methods for sputum induction and analysis of induced sputum: a method for assessing airways inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1998; 11(suppl)26:9-12.
2. Wong HH, Faby W. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 155:299-303.
3. De la Fuente PT, Romagnoli M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Safety of inducing sputum in patients with asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1.127-1.130.
4. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears M, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:475-478.
5. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough, eosinophilic, bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1:1.346-1.348.
6. Gauvreau GM, Watson GM, O'Byrne PM. Kinetics of allergen-induced airway eosinophilic cytokine production and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:640-647
7. Hargreave FE. Induced sputum and response to glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S102-S105.
8. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14:12-18.
9. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack PA, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:924-930.
10. Lemiere C, Pizzichini MMM, Balkisson R, Clelland L, Eftimiadis A, O'Shaughnessy D, et al. Diagnosis in occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 113:484-488.
11. Parameswaran L, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:502-503.

12. Jayaram L, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Balkisson R, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in steroid resistant asthma: a comparison with prednisone dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 159:A703.
13. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:64-72.
14. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effects of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998; 12:929-937.
15. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, Barnes PJ. Elevated levels of NO in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1.889-1.893.
16. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8:295-297.
17. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:638-644.
18. Kuo HP, Liu S, Barnes PJ. The effect of endogenous nitric oxide on neurogenic plasma exudation in guinea-pig airways. *Eur Respir J* 1992; 221:385-388.
19. Feder LS, Stelts D, Chapman RW, Manfra D, Crawley Y, Jones H, et al. Role of nitric oxide on eosinophils lung inflammation in allergic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 17:436-442.
20. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10:1.683-1.693.
21. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:454-457.
22. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:645-650.

# CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA BRONQUIAL

Carlos Villasante Fernández-Montes, Guadalupe Sánchez Herrero  
y Sagrario Mayoralas Alises

## RESUMEN

Desde hace mucho tiempo las infecciones respiratorias, generalmente víricas, se han relacionado con las agudizaciones del asma. También se ha intentado demostrar una etiología infecciosa del asma que justificara no sólo las agudizaciones, sino, además, la evolución crónica de la enfermedad.

Desde su descubrimiento como cepa distinta de las otras clamidias se han descrito pacientes con infección por *Chlamydia pneumoniae* que presentan síntomas de asma. Esta observación clínica ha sido comprobada desde el punto de vista epidemiológico en series de casos y en algunos estudios controlados, si bien todavía no se ha podido establecer cuáles son los enfermos con riesgo de desarrollar asma tras una infección por *Chlamydia*.

El carácter intracelular obligado de este patógeno y su persistencia en exudados respiratorios de enfermos asintomáticos puede ser la base de un estímulo antigénico prolongado que por la vía de la IgE o a través de otros mecanismos patogénicos explique la asociación entre infección por *Chlamydia pneumoniae* y asma bronquial.

Aunque algunos trabajos demuestran que un cierto porcentaje de asmáticos mejoran cuando son tratados con antibióticos anticlamidia, no existen en la actualidad estudios con rigor metodológico que demuestren su eficacia.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias se reconocen desde hace tiempo como un factor desencadenante de síntomas de asma en pacientes con historia asmática previa. En las recomendaciones del *Global Initiative for Asthma*<sup>1</sup> las infecciones respiratorias víricas figuran como factores contribuyentes y factores desencadenantes que contribuyen con los factores etiológicos en la agudización del asma (tabla 1).

## VIRUS

El grado de afectación del epitelio de las vías aéreas tras una infección vírica depende del virus responsable de la infección<sup>2</sup>. Los rinovirus suelen producir es-

---

**TABLA 1**  
**Factores etiológicos del asma**

---

**Factores predisponentes**

Atopia  
Sexo

**Factores causales**

Alergenos  
AAS  
Factores laborales

**Factores contribuyentes**

Infecciones respiratorias  
Dieta  
Tabaco  
Contaminación

**Factores desencadenantes**

Alergenos  
Infecciones respiratorias  
Ejercicio

---

AAS: ácido acetilsalicílico. Adaptada de cita bibliográfica 1.

casa denudación del epitelio bronquial, aunque sí que provocan infiltración por linfocitos y eosinófilos en la mucosa respiratoria. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) o por virus *Influenzae*, por el contrario, se acompaña de intensa descamación epitelial que permite la exposición y activación de terminaciones nerviosas relacionadas con broncospasmo, así como otros mecanismos como producción de óxido nítrico<sup>3</sup> que regula el tono del músculo liso bronquial. También se ha podido demostrar la liberación de diversas citoquinas relacionadas con la secuencia inflamatoria del asma tras infecciones víricas: interleucina (IL)-8<sup>4</sup>, IL-6<sup>5</sup>, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos<sup>5</sup>, etc.

Aunque algún estudio epidemiológico demuestra una mayor prevalencia de asma en niños que han sufrido una infección por VRS en el primer año de vida<sup>6</sup>, esta evidencia no ha podido ser confirmada en estudios a más largo plazo<sup>7</sup>. La infección vírica en los primeros meses de vida puede modificar el patrón de respuesta de los linfocitos T que pasan de expresar una respuesta Th1 (patrón de respuesta frente a infecciones) a manifestar una respuesta Th2 (patrón de respuesta alérgica)<sup>8</sup>. Sin embargo, todavía no se ha podido aclarar si la infección vírica es la responsable del inicio del asma o si actúa de espoleta para desencadenar el asma en un sujeto con factores predisponentes previos<sup>9</sup>.

Se han identificado virus en un 64% de las agudizaciones del asma en niños, siendo un 40% rinovirus<sup>10</sup>, aunque estudios posteriores del mismo grupo con técnicas más sensibles elevan al 85% esa proporción<sup>11</sup>. En adultos se detectan virus en el 10% de las agudizaciones y en el 38% de las agudizaciones graves<sup>12</sup>. Otros estudios encuentran una infección respiratoria por virus en el 55% de los adultos que acudieron a Urgencias por agudización asmática<sup>13</sup>. Por otro lado, las infecciones demostradas por virus llevan a una agudización en el 40%-60% de los casos<sup>9, 12</sup>.

### **CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

Desde mediados los años ochenta se conoce a *Chlamydia pneumoniae* como una especie propia dentro del género *Chlamydia*, bien diferenciada de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia psittaci*<sup>14</sup>. Las clamidias son patógenos intracelulares obligados con un gran tropismo por células endoteliales y monocitos, contienen ADN, ARN, sintetizan proteínas, son sensibles a los antibióticos, y presentan una alta tendencia a la reinfección y a la cronicidad<sup>15</sup>. *C. pneumoniae* es un patógeno respiratorio que produce con frecuencia infecciones leves, aunque cada vez se aísla con más frecuencia en pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad. En enfermos que precisan ingreso hospitalario por neumonía adquirida en la comunidad (NAC) la frecuencia es del 6%-10%<sup>16,17</sup>, lo que la coloca en algunas series como la segunda causa de NAC después de *Streptococcus pneumoniae*<sup>18</sup>. La infección por *C. pneumoniae* es rara en niños menores de 5 años. Sin embargo, en la adolescencia se detecta evidencia serológica de infección en el 30%-50% de la población mundial, sin manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos<sup>14, 15</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de infección por *C. pneumoniae* se establece por demostración del germen en muestras respiratorias o por serología. El aislamiento precisa de técnicas de cultivo celular que no están disponibles en todos los centros. La muestra ha de ser cuidadosamente transportada, ya que la demora del cultivo más de 24 horas a temperatura ambiente los hace inviables<sup>19</sup>. Más sensible que el cultivo es la reacción en cadena de polimerasa (PCR), si bien, en la actualidad, no existe una correcta normalización de resultados entre los diferentes laboratorios<sup>19</sup>. La demostración de *C. pneumoniae* por cultivo o PCR no es sinónimo de infección aguda, ya que pueden ser positivas en sujetos asintomáticos que actúan como portadores o en enfermos con infección persistente.

Las técnicas serológicas de inmunofluorescencia son las que ofrecen mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por *C. pneumoniae* cuando se observa un aumento de cuatro veces el título inicial de IgG<sup>19</sup>. Los cri-

terios diagnósticos por serología de las distintas situaciones de infección son los siguientes:

- 1) Infección aguda:
  - a) Aumento del título de IgM, IgG o IgA en 4 veces después de 4 semanas.
  - b) Título único de IgM  $\geq$  1:16.
  - c) Título único de IgG  $\geq$  1:512.
- 2) Serología negativa: título de IgG e IgM  $<$  1:16.
- 3) Infección previa: título de IgG entre 1:16 y 1:256 con IgM negativa.
- 4) Infección crónica: título de IgA  $\geq$  1:16.

En general existe una buena correlación entre serología y aislamiento respiratorio del germen en la infección aguda y persistente. Sin embargo, en niños se detectan cultivos positivos en mucosa respiratoria con serología negativa que no se sabe explicar correctamente<sup>20</sup>.

## **CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA BRONQUIAL: EPIDEMIOLOGÍA**

### **Series de casos**

Aunque a finales de la década de los ochenta se habían comunicado algunos casos aislados que asociaban asma e infección por *C. pneumoniae*<sup>21</sup>, fueron Hahn et al<sup>22</sup> en 1991 los primeros en publicar una serie de casos. El estudio incluía 365 enfermos adultos con infección del tracto respiratorio durante un período de 13 meses. Diecinueve enfermos presentaron evidencia de infección aguda por *C. pneumoniae*, 9 de los cuales (47%) tuvieron broncospasmo durante el proceso. En el trabajo se pone de manifiesto una fuerte asociación cuantitativa entre el título de *C. pneumoniae* (IgM) y la presencia de sibilancias y de bronquitis asmática después, pero no antes, de la infección respiratoria (tablas 2 y 3). Este trabajo, con ser pionero y merecer un editorial en el número de JAMA donde fue publicado<sup>23</sup>, no es más que una serie de casos y utiliza únicamente la IgM como marcador serológico para establecer el diagnóstico de infección por *C. pneumoniae*. La posible relación entre asma y *Chlamydia* se amplía con otras series de casos que aparecen posteriormente. En 1994, Hahn et al publican un nuevo estudio de 131 pacientes que consultan por síntomas respiratorios<sup>24</sup>. Doce (9,2%) son diagnosticados de asma crónica por criterios de la *American Thoracic Society* (ATS), de los cuales 5 desarrollan la enfermedad tras la infección. El estudio serológico, utilizando criterios de diagnóstico similares a los actuales, muestra que 2 de estos 5 enfermos tienen una serología positiva y 1 de ellos desarrolló un cuadro de asma grave corticodependiente.

**TABLA 2**  
**Sibilancias y título de IgM**

Título anticuerpos	Pacientes (%) con sibilancias	Odds ratio ajustada (IC)
< 1/16	17/149 (11,4)	1,0
1/16	11/70 (15,7)	1,2 (0,51-2,9)
1/32	13/73 (17,8)	1,4 (0,60-3,2)
1/64	10/44 (22,7)	1,9 (0,73-5,0)
> 1/128	10/29 (34,5)	3,5 (1,20-9,7)

IC: intervalo de confianza. Adaptada de Hahn DL<sup>22</sup>.

Las series en niños ofrecen resultados similares, con la diferencia que en los niños el diagnóstico debe hacerse por cultivo o PCR, ya que la serología es con frecuencia negativa en presencia de infección. Prückl et al<sup>25</sup> estudian a 193 niños entre 5 y 16 años con infección respiratoria aguda o crónica, encontrando que 3 de ellos tienen PCR positiva en gargarismos, presentando los 3 bronquitis obstructiva. En otro estudio con 210 pacientes entre 0 y 5 años, Gnarp et al<sup>26</sup> encuentran 40 casos con PCR positiva, 8 de los cuales tienen asma.

Un enfoque distinto al que hemos visto hasta ahora (valorar incidencia de asma en pacientes que consultan por infección respiratoria) es el de estudiar la incidencia de infección en enfermos con asma agudizada o estable. Allegra et al<sup>27</sup> encuentran un 20% (15 casos) de seroconversiones a virus (7 casos), *C. pneumoniae* (7 casos) y *Mycoplasma pneumoniae* (1 caso) en 74 enfermos que acuden a Urgencias por exacerbación asmática. Más recientemente Hahn et al<sup>28</sup> han publicado un trabajo para determinar si los pacientes con infección respiratoria aguda por *C. pneumoniae* desarrollan asma crónica. Estudian a 163 enfermos adultos que consultan por sibilancias desde 1988 hasta 1994, encontrando infección por *C. pneumoniae* en 20 (12%) de ellos. Diez de estos enfermos tuvie-

**TABLA 3**  
**Diagnóstico de asma antes y después de la infección**

	Antes (n = 142)	Después (n = 142)	Odds ratio ajustada
Serología negativa	2/71 (3%)	5/71 (7%)	1,0
Título 1:64	1/40 (3%)	8/40 (20%)	4,6 (1,2-17,6)
Título > 1:128	1/15 (7%)	7/15 (47%)	12,5 (2,5-62,6)
Infección aguda	0/16 (0%)	6/16 (38%)	12,0 (2,2-65)

Adaptada de Hahn DL<sup>22</sup>.

ron sibilancias por primera vez coincidiendo con la infección por *C. pneumoniae*, mientras que los otros 10 ya tenían asma antes del episodio que motivó la consulta. La mitad de los enfermos con asma de nueva aparición desarrollaron posteriormente una forma crónica de asma con un perfil serológico sugestivo de infección crónica por *C. pneumoniae*.

Emre et al<sup>29</sup> estudian a 118 niños que consultan en urgencias por episodios agudos de sibilancias y 41 del mismo sexo y edad (5-16 años) que sirven de grupo control. Encuentran cultivo positivo de *C. pneumoniae* en 12 (11%) de los 118 casos y en sólo 2 (4,9%) de los controles. En 6 de los 12 niños con sibilancias los cultivos persistieron positivos durante varios meses y la serología únicamente fue positiva en el 25% (3/12) de los que tuvieron cultivo positivo. Una aportación extra de este trabajo es que los 12 enfermos con cultivo positivo son tratados con eritromicina o claritromicina, observándose la erradicación del germen en todos los casos y una mejoría clínica y funcional del asma en el 75% de ellos, si bien a expensas fundamentalmente de los casos leves y moderados (3 de los 5 niños con asma grave no mejoraron).

En un relevante trabajo, Cunningham et al<sup>30</sup> siguen durante 13 meses a 108 niños con síntomas de asma y determinan la presencia de *C. pneumoniae* por PCR en aspirado nasal y serología cada vez que tienen síntomas o caída del flujo espiratorio máximo. Estas mismas pruebas las realizan en un grupo de 65 de estos niños cuando están asintomáticos, sirviendo como controles en fase estable. La presencia de *C. pneumoniae* por PCR fue similar en las agudizaciones (23%) que en la fase estable (28%), aunque la probabilidad de encontrar una PCR positiva fue mayor en los niños con múltiples agudizaciones. Los títulos de IgA secretora frente a *C. pneumoniae* que indican infección persistente fueron 7 veces mayores en los niños con más de 4 agudizaciones respecto a los que sólo tuvieron 1 ( $p < 0,02$ ).

## Estudios controlados

Desde 1991 y a la vez que series de casos más o menos numerosos, han ido apareciendo estudios controlados con objetivos diversos en relación con asma y *C. pneumoniae*. Hahn compara en varios estudios<sup>22,24</sup> a enfermos con asma o sibilancias (casos) con sujetos sin estos síntomas (controles), encontrando siempre títulos serológicos más elevados en los casos que en los controles. Un trabajo japonés reciente<sup>31</sup> también sugiere que la infección por *C. pneumoniae* puede provocar agudización del asma tras estudiar a 168 adultos con agudización y compararlos con 108 controles. Obtienen positividad por PCR en 9 de los casos (5,4%) y sólo en 1 (0,9%) de los controles y evidencia serológica de infección aguda en 15 (8,9%) de los asmáticos frente a 3 (2,8%) de los controles ( $p = 0,048$ ).

En ocasiones el comienzo del asma se relaciona fácilmente con desencadenantes atópicos, con el esfuerzo o con la exposición laboral. Otras veces el enfermo refiere que los síntomas de asma comienzan después de un cuadro de infección respiratoria aguda. Para estudiar si la relación entre asma y *C. pneumoniae* es distinta en estas 2 situaciones clínicas, Hahn et al<sup>32</sup> comparan a un grupo de 68 asmáticos cuyo cuadro comenzó tras una infección con 36 enfermos con asma atópica, ocupacional o inducida por el ejercicio, encontrando una mayor seropositividad en el primer grupo que en el segundo, si bien la serología frente a *Chlamydia* fue también positiva en un grupo control de pacientes con bronquitis aguda sin asma.

Un aspecto interesante en la investigación epidemiológica es la posible relación de infección por *C. pneumoniae* con la gravedad del asma. Black et al<sup>33</sup> estudian esta relación en 619 asmáticos, encontrando un aumento del 74,1% en los títulos de IgG y un 70,6% en los de IgA en aquellos enfermos que se trataban con dosis altas de corticoides inhalados (por encima de 1.600 µg/día de budesonida, 2.000 µg/día de beclometasona o 1.000 µg/día de fluticasona). Asimismo obtuvieron una correlación inversa entre IgG y FEV<sub>1</sub> (porcentaje del teórico) y una correlación directa entre IgA y puntuación de síntomas diurnos, todo lo cual sugiere una relación entre intensidad de la infección, determinada por serología, y gravedad del asma, similar a la que se ha establecido con la patología coronaria<sup>34</sup>.

La evidencia epidemiológica que hemos presentado hasta ahora sugiere una asociación entre asma e infección por *C. pneumoniae*. Pero también se han publicado algunos trabajos en los que no se puede demostrar dicha asociación. Routes et al<sup>35</sup> en un estudio retrospectivo que incluye asmáticos y controles no encuentran diferencia en el porcentaje de pacientes con criterios de infección aguda (IgG ≥ 512), criterios indeterminados (IgG entre 16 y 512) o seronegativos (IgG < 16) entre los 2 grupos.

Tampoco se ha encontrado relación entre serología para *C. pneumoniae* y agudización del asma en un trabajo de Cook et al<sup>36</sup> en el que estudian a 123 enfermos que acuden a urgencias por crisis asmática, 1.518 controles que ingresan en el hospital por patología que no es ni respiratoria ni cardiovascular y 46 pacientes con asma crónica grave. El porcentaje de enfermos con títulos serológicos sugestivos de infección aguda fue del 5,7% en el grupo de asmáticos agudizados y en el grupo control. Sin embargo, encontraron una serología de infección previa en un 34,8% de los enfermos con asma crónica grave frente a un 12,7% en el grupo control, siendo esta diferencia significativa con una *odds ratio* de 3,99 (intervalo de confianza al 95% de 1,60-9,97). Dado el escaso número de pacientes con asma crónica grave, los autores no se atreven a establecer una asociación y recomiendan nuevos estudios basados en este grupo de asmáticos graves. Este trabajo fue contestado en la sección de cartas al director de la revista que lo pu-

blicó por Blasi et al<sup>37</sup> y Hahn<sup>38</sup>, que señalan algunos fallos metodológicos como un escaso porcentaje de muestras de suero en la fase de convalecencia que pudiera alterar los porcentajes de enfermos con criterios de infección aguda.

### **CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y OTRAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

Además de la infección respiratoria aguda (bronquitis y asma) y de la asociación con el asma, se ha estudiado la posible relación entre infección por *C. pneumoniae* y otras enfermedades respiratorias. Blasi et al<sup>39</sup> estudian a 142 enfermos que presentan expectoración purulenta en el contexto de una agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), comparándolos con 114 sujetos sanos. Aunque en ningún caso obtienen cultivo positivo de frotis faríngeo para *C. pneumoniae*, la prevalencia de IgG fue del 63% en EPOC y del 46% en los controles. En 5 pacientes se obtuvieron títulos serológicos sugestivos de infección aguda por clamidia, por lo que algunas agudizaciones infecciosas de la EPOC pueden estar causadas por este germen.

Aunque un estudio epidemiológico que no incluía grupo control encontró que un 20% de enfermos con tos persistente presentaba serología positiva frente a *C. pneumoniae*<sup>40</sup>, más recientemente<sup>41</sup> se ha estudiado esta asociación en un trabajo que compara 201 adultos con tos crónica con 106 controles (donantes de sangre sanos), sin encontrar diferencia significativa entre casos y controles en el porcentaje de enfermos con serología de infección aguda (4% y 1%, respectivamente) ni en el porcentaje de pacientes con serología de infección previa (46% y 40%). La única diferencia que se encontró en este trabajo es que la duración de la tos fue mayor en los enfermos con IgG positiva (10,8 semanas) que en aquellos en que la IgG fue negativa (6,4 semanas) ( $p = 0,004$ ). La espirometría fue normal en todos los enfermos con tos crónica (criterio de inclusión), pero no sabemos la causa de la tos, que podría estar relacionada con una hiperreactividad bronquial que hubiera precisado otras exploraciones para su diagnóstico.

Varios trabajos han estudiado la relación entre *C. pneumoniae* y sarcoidosis, excelentemente resumidos por S. Bello en 1996<sup>42</sup>. La hipótesis es atractiva porque se podrían explicar los mecanismos patogénicos que se postulan en la sarcoidosis, pero en la actualidad los datos son indirectos y falta la que sería la evidencia definitiva que es demostrar la presencia del germen en los granulomas sarcoideos.

### **CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA: PATOGENIA**

No se conocen los mecanismos patogénicos por los que la infección por *C. pneumoniae* lleva a desarrollar asma, aunque al ser un germen intracelular, co-

**TABLA 4**  
***Mecanismos patogénicos del asma inducida por virus***

---

Producción de anticuerpos IgE específicos
Aumento de la actividad inflamatoria de los leucocitos
Facilitación del desarrollo de la respuesta tardía
Alteración funcional del sistema nervioso autónomo
Bloqueo del sistema adrenérgico
Estimulación del sistema colinérgico
Daño en el epitelio de las vías aéreas

---

mo los virus, se han propuesto mecanismos similares entre ambos que se exponen en la [tabla 4](#)<sup>43</sup>. *Chlamydia pneumoniae* posee un trofismo especial por las células epiteliales que provoca la destrucción celular, liberación de mediadores y alteraciones de la capa epitelial<sup>44</sup>. Estas alteraciones provocan obstrucción bronquial por distintos mecanismos que afectan tanto a la contracción del músculo liso bronquial como al edema en la pared y en la luz de la vía aérea y a la hipersecreción mucosa<sup>45</sup>. De esta forma se puede explicar la aparición de síntomas en un enfermo asmático que sufre una infección por virus o por *C. pneumoniae*, es decir, la agudización de un asma previa por la infección.

Más difícil de explicar es cómo los virus o *C. pneumoniae* pueden inducir la aparición del asma en un sujeto previamente sano y perpetuar la enfermedad una vez que ha desaparecido la infección. Welliver et al<sup>46-49</sup> han comprobado en varios trabajos que el virus respiratorio sincitial y el virus parainfluenzae inducen un aumento en los títulos de IgE específica en niños, que es mayor cuando la infección se acompaña de sibilancias. Pero, ¿cómo se mantiene el estímulo en la producción de IgE después de la infección? Una respuesta puede ser la persistencia del virus o de sus fragmentos en el aparato respiratorio que ha podido demostrarse en varios trabajos<sup>49,50</sup>.

Emre et al<sup>51</sup> han estudiado si la infección por *C. pneumoniae* desencadena la producción de IgE específica frente a este germen en un grupo de 45 niños asmáticos y no asmáticos con y sin infección. Como se observa en la [tabla 5](#), el porcentaje de niños con IgE específica fue mayor en los que tenían asma y el cultivo de *C. pneumoniae* positivo que en el resto de los grupos. El estímulo antigénico que mantiene en el tiempo la producción de IgE es más fácil explicarlo en la infección por clamidia, donde está demostrada la persistencia de la infección durante mucho tiempo.

Las proteínas *heat shock* (HSP) derivadas de las clamidias parecen desempeñar un papel importante en la conexión entre asma y *C. pneumoniae*. Estas pro-

**TABLA 5**  
**IgE específica frente a *C. pneumoniae* en niños con y sin infección**

Grupo (n)	Pacientes (%) con IgE frente a <i>C. pneumoniae</i>	p
Cultivo positivo con asma <sup>14</sup>	12 (85,7%)	
Cultivo positivo con neumonía <sup>11</sup>	1 (9,1%)	< 0,001
Cultivo negativo con asma <sup>11</sup>	2 (18,2%)	< 0,001
Cultivo negativo asintomático <sup>9</sup>	2 (22,2%)	< 0,006

Adaptada de Johnston SL<sup>53</sup>.

teínas poseen una estructura antigénica similar a las células que infectan, siendo capaces de inducir una respuesta inmunológica por un mecanismo autoinmune<sup>42</sup>. Recientemente<sup>32</sup> se han encontrado anticuerpos frente a la proteína *heat shock* 60 de la clamidia en 13 (19%) enfermos con asma asociada a infección, mientras que sólo lo presentó 1 (3%) de los asmáticos sin evidencia de infección ( $p = 0,02$ ). En 5 de los enfermos con anticuerpos HSP se detectó IgE específica frente a clamidia.

Las células infectadas por *C. pneumoniae* son capaces de producir citoquinas como IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y RANTES<sup>52</sup>, así como IL-16 y factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)<sup>33</sup>. Queda por demostrar cómo estos mediadores se imbrican en la patogenia del asma inducida por *C. pneumoniae*.

Por último se ha propuesto que algunos virus, y quizá también *C. pneumoniae*, pueden inducir una diferenciación de los linfocitos T *helper* (Th) hacia una respuesta Th2, que da lugar a una reacción inflamatoria asmática, en vez de la respuesta hacia Th1 que provoca la destrucción del virus y de los patógenos intracelulares<sup>53</sup>.

### **CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA: RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

En una enfermedad crónica como el asma sería de gran interés encontrar un tratamiento como el antibiótico, que consiguiera su curación definitiva, al menos en un subgrupo de pacientes. Los efectos beneficiosos de los macrólidos sobre el asma se conocen desde hace tiempo<sup>54</sup> así como su capacidad de reducir el grado de hiperrespuesta bronquial a la histamina<sup>55</sup>. Parte de estos efectos se puede explicar por la acción antiinflamatoria de los macrólidos demostrada *in vitro*<sup>56</sup> que no tiene relación con su efecto antimicrobiano. El efecto del tratamiento an-

ticlamidia sobre la evolución del asma se ha estudiado en 2 trabajos lamentablemente no controlados.

Hahn realizó un estudio abierto en 46 adultos con asma crónica grave e infección por *C. pneumoniae* que fueron tratados con doxiciclina, azitromicina o eritromicina durante 4 semanas<sup>57</sup>. Se observó mejoría de los síntomas de asma en el 54% de los pacientes, siete de los cuales obtuvieron una remisión comple-

---

**TABLA 6**

***Chlamydia pneumoniae* y asma bronquial: qué tenemos y qué nos falta**

---

**Qué tenemos**

*Epidemiología*

- Asociación entre asma e infección por serología, cultivo y PCR
- Correlación entre edad de comienzo del asma e infección
- Infección aguda por *C. pneumoniae* como causa de agudización en algunos casos

*Diagnóstico*

- Presencia del germen en exudados respiratorios (cultivo y PCR)
- Criterios serológicos de infección aguda bien establecidos

*Patogenia*

- IgE específica en asmáticos infectados
- Demostración *in vitro* de citoquinas y otros mediadores inducidos por *C. pneumoniae*
- Producción de HSP

*Tratamiento*

- Casos aislados con buena respuesta al tratamiento
- Estudios abiertos y no controlados con resultados positivos

**Qué falta**

*Epidemiología*

- Establecer la relación causa-efecto entre infección crónica y asma

*Diagnóstico*

- Demostrar la presencia del germen en la pared bronquial
- Criterios serológicos de enfermedad crónica

*Patogenia*

- Comprobación *in vivo* de que los mecanismos son responsables de la inflamación asmática

*Tratamiento*

- Estudios con diseño aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo
- 

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; HSP: proteínas *heat shock*.

ta de los síntomas. La mejoría global del FEV<sub>1</sub> después del tratamiento fue del 12,5%. Emre et al<sup>29</sup> encontraron una mejoría clínica y una reducción en la necesidad de tratamiento antiasmático en un 75% de los niños tratados con eritromicina durante 2 semanas.

Son necesarios, por tanto, estudios bien diseñados desde el punto de vista metodológico para aclarar el papel que pudiera tener el tratamiento antibiótico sobre la evolución del asma. Hay que tener en cuenta que la erradicación intracelular de *C. pneumoniae* puede ser muy difícil incluso con antibióticos con buena actividad *in vitro* administrados de forma prolongada<sup>58</sup>.

Como se resume en la **tabla 6**, aunque existen evidencias epidemiológicas que sustentan la asociación entre infección por *C. pneumoniae* y el inicio de asma bronquial, aunque se postulan mecanismos patogénicos que explicarían dicha asociación y aunque algunos enfermos han mejorado tras el tratamiento de la infección, todavía no se cumplen los requisitos para saber ante un enfermo concreto si tiene asma como consecuencia de una infección por *C. pneumoniae* y si, en consecuencia, debería ser tratado con antibióticos para curar su asma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication N°. 95-3659. January 1995.
2. Douglass JA, O'Hehir RE. What determines asthma phenotype? Respiratory infections and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S211-S214.
3. Folkerts G, Van der Linde HJ, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs is related to deficiency in nitric oxide. *J Clin Invest* 1995; 95:26-30.
4. Becker S, Koren HS, Henke DC. Interleukin-8 expression in normal nasal epithelium and its modulation by infection with respiratory syncytial virus and cytokines tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8:20-27.
5. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J Clin Invest* 1995; 96:549-557.
6. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:153-158.
7. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Molberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first 6 years of the life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
8. Wang SZ, Forsyth KD. Asthma and respiratory syncytial virus infection in infancy: is there a link? *Clin Exp Allergy* 1998; 28:927-935.
9. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J* 1993; 6:894-902.

10. Johnston S, Pattemore P, Smith S, et al. Viral infections in exacerbations in school children with cough and wheeze: a longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:A546.
11. Johnston S, Pattemore P, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310:1.225-1.229.
12. Beasley R, Coleman ED, Hermon Y, Holst PE, O'Donnell TV, Tobias M. Viral respiratory tract infection and exacerbations of asthma in adult patients. *Thorax* 1988; 43:679-683.
13. Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, Zimmerman JL, Bandi VD, Baxter BD, Greengard SB. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158:2.453-2.459.
14. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, Wang SP. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161:618-625.
15. Marrie TJ. *Chlamydia pneumoniae*. *Thorax* 1993; 48:1-4.
16. Marrie TJ, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC. Pneumonia associated with the TWAR strain of *Chlamydia*. *Ann Intern Med* 1987; 106:507-511.
17. Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R, Wang SP, Grayston ST. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988; 157:230-236.
18. Torres A, Dorca J, Zalacaín R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1.456-1.461.
19. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma, and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:271-292.
20. Harris JS, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:865-871.
21. Grayston JT, Kuo C-C, Wang S-P, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Eng J Med* 1986; 315:161-168.
22. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266:225-230.
23. Bone RC. Chlamydial pneumonia and asthma: a potentially important relationship. *JAMA* 1991; 266:265.
24. Hahn DL, Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. *J Fam Pract* 1994; 38:589-595.
25. Prückl PM, Aspöck C, Makristathis A, Rotter ML, Wank H, Willinger B, Hirschl AM. Polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia pneumoniae* in gargled-water specimens of children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:141-144.
26. Gnarpe J, Gnarpe H, Normann E, et al. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma fermentans* PCR in children with acute respiratory tract in-

54 CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ASMA BRONQUIAL

- fections. Abstracts of the 96th General Meeting of the American Society for Microbiology, 1996; 29.
27. Allegra L, Blasi F, Centanni S, Cosentini R, Denti F, Raccanelli R, et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur Respir J* 1994; 7:2.165-2.168.
  28. Hahn DL, McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:339-344.
  29. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:727-732.
  30. Cunningham AF, Johnston SL, Julious SA, Lampe FC, Ward ME. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998; 11:345-349.
  31. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, Niki J, Kawane H, Matsushima T. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:405-409.
  32. Hahn DL, Peeling RW, Dillon E, McDonald R, Saikku P. Serologic markers for *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:227-233.
  33. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L, Wlodarczyk J, Cooper BC. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15:254-259.
  34. Thom DH, Wang S-P, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, Weiss NS. *Chlamydia pneumoniae* starin TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:547-551.
  35. Routes JM, Nelson HS, Noda JA, Simon FJ. Lack of correlation between *Chlamydia pneumoniae* antibody titers and adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:391-392.
  36. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53:254-259.
  37. Blasi F, Allegra L, Tarsia P. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53:1.095.
  38. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 1998; 53:1.095-1.096.
  39. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22.
  40. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Grayston TJ, Wang S. Prevalence of positive serology for acute *Chlamydia pneumoniae* infection in emergency department patients with persistent cough. *Acad Emerg Med* 1997; 4:179-183.
  41. Birkebaek NH, Jensen JS, Seefeldt T, Deng J, Huniche B, Andersen PL, Ostergaard L. *Chlamydia pneumoniae* infection in adults with chronic cough compared with healthy blood donors. *Eur Respir J* 2000; 16:108-111.
  42. Bello Dronda S. Infección respiratoria por *Chlamydia pneumoniae*. En: Actualizaciones SEPAR. Barcelona: Proust Science, 1996; 2:141-172.

43. Perpiñá Tordera M, de Diego Damiá A. *Chlamydia pneumoniae*: un agente involucrado en la patogenia del asma. Rev Clin Esp 1998; 198 (monográfico 1):24-29.
44. Yang ZP, Cummings PJ, Patton DL, Kuo CC. Ultrastructural lung pathology of experimental *Chlamydia* pneumonitis in mice. J Infect Dis 1994; 170:464-467.
45. Folkerts G, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1.666-1.674.
46. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection. Relationship to the development of reactive airway disease. J Pediatr 1979; 94:370-373.
47. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. The appearance of cell-bound IgE in respiratory tract epithelium after syncytial virus infection. N Eng J Med 1980; 303:1.198-1.202.
48. Welliver RC, Wong DT, Middleton E, Sun M, McCarthy N, Ogra PL. Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. J Pediatr 1982; 101:889-896.
49. Hogg JC. Adenoviral infection and childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:2-3.
50. Hogg JC. Persistent and latent viral infections in the pathology of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145:S7-S9.
51. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. J Infect Dis 1995; 172:265-267.
52. Heinemann M, Susa M, Simnacher U, Marre R, Essig A. Growth of *Chlamydia pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. Infect Immun 1996; 64:4.872-4.875.
53. Johnston SL. Natural and experimental rhinovirus infection of the lower respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S46-S52.
54. Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. J Allergy 1970; 45:146-162.
55. Miyatake H, Taki F, Taniguchi H, Suzuki R, Takagi K, Satake T. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyper-responsiveness in asthma. Chest 1991; 99:670-673.
56. Black PN. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur Respir J 1997; 10:971-972.
57. Roche Y, Gougerot-Pocidaló MA, Fay M, Forest N, Pocidaló JJ. Macrolides and immunity effects of erythromycin and spyramicin on human mononuclear cell proliferation. J Antimicrob Chemother 1986; 17:195-203.
58. Cook PJ. Antimicrobial therapy for *Chlamydia pneumoniae*: its potential role in atherosclerosis and asthma. J Antimicrob Chemother 1999; 44:145-148.

# ANÁLISIS DE LA REVERSIBILIDAD Y DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

José Luis Izquierdo Alonso, Javier de Miguel Díez  
y David Jiménez de Castro

## RESUMEN

El diagnóstico certero del asma se basa en la objetivación de la limitación al flujo aéreo y en su carácter de reversibilidad.

Aunque en el momento de su valoración un paciente no presente datos funcionales de obstrucción al flujo aéreo, una de las principales características del asma bronquial es la existencia de una inestabilidad en la vía aérea que se manifiesta como hiperrespuesta bronquial, la cual se define como la existencia de una respuesta broncoconstrictora exagerada a una amplia variedad de estímulos.

El estudio funcional de un asmático incluye un análisis de la reversibilidad cuando el paciente presente obstrucción basal, y de la respuesta bronquial si no se detecta dicha obstrucción pero se sospecha.

En función de las características clínicas de cada paciente se puede diseñar una prueba de provocación utilizando diversos estímulos, bien de carácter inespecífico o bien utilizando agentes de provocación relacionados a cada caso.

El análisis de la reversibilidad se puede interpretar desde diferentes perspectivas, existiendo consensos pero también algunas diferencias según autores. No obstante, se puede afirmar que las pruebas de provocación tienen alta sensibilidad y especificidad y deben formar parte de la batería de pruebas usuales para un adecuado diagnóstico de la enfermedad y en particular en aquellos casos más complejos.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad de las vías aéreas caracterizada por una obstrucción bronquial variable y reversible, secundaria a un proceso inflamatorio crónico. De hecho, la reversibilidad de esta obstrucción ha sido una de las características más destacadas en la mayor parte de las definiciones de asma bronquial. En el CIBA Symposium de 1958 se consideró como asma bronquial al estrechamiento generalizado de la vía aérea con cambios de intensidad en períodos cortos de tiempo, ya sea espontáneamente o por acción del tratamiento. Posterior-

mente, la Sociedad Americana del Tórax (ATS) la definió como un estrechamiento generalizado de las vías aéreas que cambia en intensidad de forma espontánea o como resultado del tratamiento. Finalmente, la definición de la GINA (Iniciativa Global para el Asma) resalta que en el asma bronquial los síntomas se asocian a una limitación al flujo aéreo que es, al menos parcialmente, reversible espontáneamente o con tratamiento. Por tanto, para establecer el diagnóstico de asma es necesario demostrar la presencia de síntomas episódicos de obstrucción al flujo aéreo y una obstrucción bronquial reversible, como mínimo de forma parcial.

Aunque en el momento de su valoración el paciente no presente datos funcionales de obstrucción al flujo aéreo, una de las principales características del asma bronquial es la existencia de una inestabilidad en la vía aérea, que se manifiesta como hiperreactividad bronquial (HRB), la cual se define como la existencia de una respuesta broncoconstrictora exagerada como respuesta a una amplia variedad de estímulos, tanto endógenos como exógenos. Estos estímulos pueden dividirse en aquellos que actúan fundamentalmente a través de un efecto directo sobre el músculo liso de la vía aérea (histamina, metacolina) y aquellos que actúan de forma indirecta estimulando las vías patológicas neurales o los mediadores inflamatorios (aire frío, ejercicio, adenosina).

Por tanto, el estudio funcional del paciente asmático debería incluir un análisis de la reversibilidad cuando el paciente presente obstrucción basal y de la respuesta bronquial si no se detecta dicha obstrucción basal, pudiendo en este caso, en función de las características clínicas de cada paciente, usarse diversos estímulos, entre ellos pruebas de provocación específicas.

## ANÁLISIS DE LA REVERSIBILIDAD

### Espirometría

Para valorar de forma adecuada la reversibilidad bronquial en un paciente con obstrucción basal es necesario conocer todos los factores que pueden influir sobre la respuesta bronquial a fármacos broncodilatadores<sup>1,2</sup>. Además hay que tener en cuenta algunas características de la enfermedad, como la cronicidad de la limitación al flujo aéreo, la edad del paciente, la gravedad de la obstrucción o el grado de labilidad bronquial, habitualmente condicionado por exposiciones ambientales transitorias. También es necesario valorar posibles factores que pueden interferir en la prueba, como la presencia de infección respiratoria, interrupción del tratamiento broncodilatador o antiinflamatorio antes del estudio, etc. Una vez tenidas en cuenta estas situaciones, la respuesta a cualquier fármaco broncodilatador suele analizarse mediante espirometría simple, evaluando el incremento observado en el FEV<sub>1</sub>, y en menor grado en la capacidad vital. En ca-

Los aislados puede tener interés medir la resistencia de la vía aérea, ya sea en valores absolutos o estandarizando dichos valores para volumen pulmonar y expresando los resultados como conductancia específica de la vía aérea<sup>1</sup>. Otros parámetros como el MMEF, MEF<sub>50%</sub> y MEF<sub>25%</sub> no son aconsejables dada su dependencia de los cambios en el volumen pulmonar que ocurren durante la prueba broncodilatadora.

La administración de un fármaco broncodilatador va a condicionar una reducción en la resistencia al flujo aéreo con el consiguiente incremento del volumen espirado. Esta respuesta es dependiente del tipo de fármaco broncodilatador que se utiliza, de la vía de administración, de diversos factores técnicos relacionados con la administración del fármaco por vía inhalada, e incluso de la ejecución de la prueba espirométrica. Por tanto para definir una prueba broncodilatadora como concluyente es preciso una adecuada elección del fármaco broncodilatador y de la dosis más apropiada, una correcta técnica inhalatoria, esperar a que el fármaco alcance su máxima eficacia y establecer un incremento mínimo en los parámetros de función pulmonar que supere la variabilidad de la prueba y la respuesta que pueda observarse en sujetos normales (tabla 1).

---

**TABLA 1**  
***Requisitos para realizar correctamente una prueba broncodilatadora en el asma bronquial***

---

Elección fármaco broncodilatador (salbutamol/terbutalina)  
Dosis adecuada del fármaco broncodilatador (como mínimo 0,4 mg de salbutamol o dosis equipotente de terbutalina)  
Correcta técnica inhalatoria con cámara de inhalación o sistema de polvo seco.  
Esperar un mínimo de 15-20 minutos  
Valorar incrementos en FEV<sub>1</sub> o FVC en valores absolutos (> 200 ml) o como porcentaje del teórico (> 12%). Cuando se use un incremento sobre el valor basal el límite será del 15%

---

FVC: capacidad vital forzada.

La variabilidad de la obstrucción es una característica del asma hasta el punto de que algunos pacientes experimentan en pocos minutos cambios muy acusados en el calibre de sus vías aéreas. Por otro lado, en todos los sujetos existe un ritmo circadiano diurno del tono broncomotor que se relaciona con cambios químicos de histamina, monofosfato de adenosina (AMP) y adrenalina plasmática. Resulta evidente que para que la respuesta broncodilatadora sea claramente positiva deberá superar la variabilidad espontánea observada en sujetos sanos. En sujetos sanos se han descrito desviaciones estándar de medidas repetidas de

capacidad vital forzada (FVC) y FEV<sub>1</sub> de 148 y 183 ml, respectivamente. En estos voluntarios, el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la respuesta broncodilatadora del FEV<sub>1</sub> osciló del 7,7% al 10,5% (220-315 ml) y para la FVC entre el 5,2% y el 10,7%<sup>2</sup>. En el asma las variaciones de las medidas fisiológicas son aún mayores. En estos pacientes, se describe un coeficiente de variación intersemanal del 11% para FVC y del 13% para el FEV<sub>1</sub>. El coeficiente de variación diario del flujo espiratorio máximo (FEM) en asmáticos es del 18%, mientras que en adultos sanos no alcanza el 9% y en niños sanos el 14%; en estos sujetos asmáticos la variabilidad de la FVC y del FEV<sub>1</sub> después de la administración de un placebo en aerosol es del 11%-13%, lo que supone el doble de la obtenida en sujetos sanos<sup>2,3</sup>.

Una prueba broncodilatadora debería considerarse positiva cuando el cambio obtenido sea mayor que la variabilidad de la propia medida. No obstante, debe tenerse en cuenta que las diferencias en la respuesta broncodilatadora obtenida en diferentes síndromes clínicos dependen de la población de estudio y de las definiciones de enfermedad empleada. Además, la distribución de la respuesta broncodilatadora resulta continua y unimodal. Desde una perspectiva estadística se han sugerido 2 aproximaciones metodológicamente recomendables en un estudio de reversibilidad bronquial<sup>4</sup>. La primera consistiría en determinar la respuesta broncodilatadora en sujetos normales y definir el percentil 95 en la distribución normal. Según este modelo, cambios en el FEV<sub>1</sub> mayores de 130-470 ml o superiores al 9% de variación respecto al teórico, se consideran relevantes. La segunda aproximación se basa en determinar la respuesta a un placebo y establecer el límite superior del intervalo de confianza al 95%. En este caso se consideran relevantes variaciones del FEV<sub>1</sub> mayores de 178-190 ml o del 8,55% del teórico<sup>4</sup>.

En la práctica clínica el límite para considerar una prueba broncodilatadora como positiva suele establecerse en un incremento del 15% respecto al valor basal. Sin embargo, esta forma de valorar la respuesta broncodilatadora presenta importantes limitaciones, ya que el cambio en el FEV<sub>1</sub> va a ser superior en aquellos pacientes con peor función pulmonar y menor en aquellos con mejores valores basales. Dado que la resistencia al flujo aéreo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio<sup>5,6</sup>, pequeños aumentos en el radio de la vía aérea condicionan importantes reducciones de la resistencia al flujo, de manera que si el radio se duplica, la resistencia se reducirá 16 veces. Además debe tenerse en cuenta el grosor de la pared de la vía aérea por dentro de la capa de músculo liso. Una relajación del músculo liso bronquial del 20% producirá una reducción del 55% en la resistencia al flujo si el grosor de la pared interna a la capa muscular supone un 20% del grosor total; si el grosor de dicha capa es del 45%, el mismo 20% de relajación del músculo provocará una disminución de la resis-

tencia al 70%; esto es lo que ocurre en pacientes en los que existe un componente inflamatorio crónico, en los cuales el grosor de la pared por dentro de la capa del músculo liso está aumentado.

Teniendo en cuenta todos estos factores que pueden condicionar el grado de respuesta broncodilatadora, la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) acepta como positiva una prueba broncodilatadora cuando se obtiene una mejoría en el FEV<sub>1</sub> y/o FVC del 12% respecto al teórico, siempre que este incremento supere los 200 ml en valores absolutos. Adicionalmente, en adultos un incremento del FEM de 60 l/minuto indica una mejoría clínicamente significativa<sup>7</sup>. Esta definición del punto de corte de reversibilidad supone una cierta modificación de criterios previos, ya que la normativa de espirometría de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) propone como indicadores de reversibilidad un aumento del FEV<sub>1</sub> de 200 ml o de un 15% sobre el basal, aceptando como punto de corte para el FEM un incremento del 35-40% sobre el basal. En el consenso internacional sobre el manejo del asma de 1992 se definía reversibilidad como un aumento del FEV<sub>1</sub> o del FEM mayor de un 15% respecto al basal<sup>9</sup>. Sin embargo, un año antes la ATS establecía un aumento del FEV<sub>1</sub> mayor del 12% respecto al basal y que este incremento fuera superior a 200 ml en valores absolutos.

El motivo de utilizar la ERS un incremento del 12% como porcentaje del teórico ( $\text{post-pre/teórico} \times 100$ ) y no como porcentaje del basal ( $\text{post-pre/pre} \times 100$ ) tiene ciertas ventajas, al menos desde un punto de vista teórico, al ser menos dependiente de los valores basales del paciente. Así, dada la conocida variabilidad del FEV<sub>1</sub>, cuanto peor resulte una primera medida más probable será que la segunda medida le supere y a la inversa. Este fenómeno, conocido como regresión a la media, se minimiza utilizando el incremento del FEV<sub>1</sub> expresado como porcentaje del teórico. En un estudio Brand et al<sup>4</sup> realizaron una prueba broncodilatadora en 274 pacientes con limitación al flujo aéreo y determinaron a los 20 minutos el porcentaje de incremento respecto al basal, al teórico, al posible, el cambio absoluto y los cambios residuales estandarizados. Estos autores confirmaron que el porcentaje del teórico es el índice de reversibilidad menos relacionado con el FEV<sub>1</sub> basal y el que mejor discrimina a los sujetos asmáticos de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En nuestro país, Pellicer et al<sup>5</sup> estudiaron a 64 sujetos sanos, 18 enfermos con rinitis, 52 asmáticos y 15 bronquíticos a los que se les administraba salbutamol con cámara Volumatic a una dosis de 0,2 mg repetidos cada 20-30 minutos hasta un máximo de 0,6 mg. Estos autores realizaron la espirometría después de cada dosis y valoraban como índice de reversibilidad el porcentaje de basal, el porcentaje de teórico, el porcentaje ponderado y el cambio absoluto. Comprobaron que el índice que mejor discriminaba entre asma bronquial y EPOC fue el porcentaje del

teórico, aunque su sensibilidad era baja. Además confirmaron que el índice con menor dependencia del FEV<sub>1</sub> inicial era el porcentaje del teórico, mientras que el porcentaje del basal atribuye ventajas a valores de FEV<sub>1</sub> muy bajos.

La finalidad de una prueba condicional en gran medida cuál debe ser el criterio empleado para valorar la respuesta broncodilatadora. Si lo que se pretende es discriminar entre asma y EPOC debería elegirse un criterio reproducible o independiente de la función pulmonar basal. En este contexto, la reproducibilidad adquiere una especial importancia, dada la típica variabilidad de la función pulmonar en el paciente asmático. Aunque, como se comentaba previamente, diversos estudios<sup>10-12</sup> han demostrado que una prueba broncodilatadora discrimina mal asma y EPOC, algunos estudios<sup>13</sup> han intentado evaluar la sensibilidad y la especificidad de la prueba broncodilatadora para diferenciar estos procesos. Sin embargo, el asma bronquial se definió como la combinación de una reversibilidad mayor del 15% del valor basal, presencia de una prueba de provocación con histamina positiva, disnea y al menos una prueba cutánea positiva. Sin embargo, una proporción importante de sujetos fumadores con EPOC cumple dichos criterios, por lo que, aunque pueda ser orientativo de asma bronquial o EPOC, la prueba broncodilatadora no sirve para diferenciar dichas entidades, a menos que se consiga la total normalización de la función pulmonar.

Asegurándonos una correcta técnica inhalatoria, el fármaco a utilizar para valorar la reversibilidad en un paciente asmático, deberá ser un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción rápida (salbutamol o terbutalina) a una dosis suficiente y dejando pasar un tiempo adecuado entre la administración del fármaco y la realización de la prueba. En algunos casos, puede ser interesante el estudio de la reversibilidad bronquial tras la administración de corticoides, ya sea inhalados o sistémicos. No se ha demostrado ventajas adicionales con los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (salmeterol o formoterol). El bromuro de ipratropio alcanza un máximo efecto broncodilatador a los 60 minutos, con una duración de 4-6 horas. Al comparar el efecto de administrar dosis progresivas de salbutamol y de bromuro de ipratropio en pacientes con asma o EPOC se obtiene una respuesta broncodilatadora similar<sup>14</sup>, por lo que algunos pacientes proponen que son equipotentes para lograr broncodilatación aguda. Sin embargo, dado que existen estudios que demuestran que en sujetos asmáticos los agonistas  $\beta_2$  son más eficaces que los anticolinérgicos, unido a su perfil de seguridad y su mayor rapidez de acción, hace que los  $\beta_2$ -adrenérgicos sean los fármacos de elección en este tipo de pruebas broncodilatadoras.

La administración del fármaco deberá hacerse siempre por vía inhalatoria. La eficacia de los cartuchos presurizados, preferiblemente con cámara espaciadora, y la de los dispositivos de polvo seco es muy similar. Con respecto a la nebuli-

zación, los cartuchos presurizados y los sistemas de polvo seco liberan menos dosis, son más fáciles de usar, más baratos y no requieren una limpieza tan exhaustiva. Por este motivo se recomienda utilizar los sistemas de cartucho presurizado o polvo seco, preferentemente los del propio paciente, permitiendo de esta forma valorar su eficacia y revisar la técnica de inhalación.

El efecto de la dosis sobre los criterios de reversibilidad está poco estudiado, de manera que no existe un consenso universal en cuanto a la dosis óptima para realizar la prueba de broncodilatación. Así, mientras la normativa SEPAR de espirometría<sup>8</sup> aconseja 0,2 mg de salbutamol o equivalente, la normativa europea no recomienda ninguna dosis concreta. En términos generales se acepta que resulta razonable emplear la dosis habitual de cada fármaco, aunque se ha demostrado que dosis más altas son seguras y potencian el grado de broncodilatación. En un reciente estudio en pacientes con EPOC<sup>6</sup> se observó que por encima de 0,4 mg de salbutamol la mejoría en el FEV<sub>1</sub> fue poco relevante y estadísticamente no significativa. Aunque la respuesta dosis dependiente es más evidente en la EPOC, también se describe una respuesta del FEV<sub>1</sub> dosis dependiente en asmáticos hasta 1,2-1,6 mg de salbutamol. A partir de estas dosis no se obtiene un incremento relevante de la broncodilatación y sí de los efectos secundarios. Pellicer et al<sup>5</sup> describen que dosis de 0,6 mg de salbutamol aseguran una mayor diferencia entre asma y EPOC, aunque tampoco garantizan la discriminación.

### **Monitorización mediante el flujo espiratorio máximo**

En la práctica el diagnóstico del asma se suele realizar en base a la información de la historia clínica, del examen físico y de las pruebas de función respiratoria. Sin embargo, durante la pasada década, varios estudios evidenciaron un diagnóstico insuficiente del asma, especialmente en niños y ancianos<sup>15-19</sup>. Como se comentó previamente, para alcanzar este diagnóstico, además de valorar los síntomas y signos, es necesario demostrar la presencia de obstrucción bronquial y su reversibilidad. El carácter intermitente del asma bronquial hace que dicha obstrucción pueda no estar presente en el momento de la valoración del paciente mediante la espirometría. Este carácter variable de la obstrucción ha hecho que muchos estudios coincidan en la importancia de la determinación del FEM en el manejo clínico del proceso, e incluso en su diagnóstico, ya que es capaz de identificar la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Si a esta eficacia le unimos su simplicidad, no resulta difícil entender que su uso se haya difundido, tanto en atención especializada como en Atención Primaria, en muchos casos sustituyendo a la propia espirometría. Ante esta situación hay que tener en cuenta que la medida del FEM es altamente dependiente del esfuerzo que realiza el

paciente, por lo que en muchos casos podría valorar inadecuadamente el grado de obstrucción. En relación con su empleo en el diagnóstico del asma bronquial, aunque algunas recomendaciones hacen énfasis en su utilidad, especialmente en el marco de la Atención Primaria<sup>19</sup>, estudios posteriores han demostrado una pobre relación entre la broncodilatación y la broncoconstricción cuando se mide el FEM o la espirometría<sup>20</sup>. Por este motivo, el diagnóstico del asma bronquial debería hacerse mediante espirometría, reservando el FEM para la monitorización y seguimiento del paciente<sup>21</sup>. Por otro lado, las recomendaciones que aconsejan su uso para el diagnóstico del asma no se ponen de acuerdo sobre cuál debe ser el incremento que sobre el valor basal debe considerarse positivo, además de que a menudo estos datos no han sido validados en estudios controlados. En un estudio reciente, Thiadens et al<sup>22</sup> estudiaron si la variación en el FEM permitía identificar realmente la obstrucción de la vía aérea y qué variación era capaz de medir la reversibilidad de la obstrucción. En este estudio, la caída del FEM tenía un escaso valor predictivo positivo, mientras que el valor predictivo negativo era muy elevado, por lo que, aunque pueda ser utilizado como medida de despistaje, su valor como prueba diagnóstica es muy limitado. En aquellos casos en los que los valores presenten cifras inferiores a los teóricos o una gran variabilidad sería en los que se debería realizar una espirometría con prueba broncodilatadora para establecer la confirmación diagnóstica. En este mismo estudio sólo 48 de los 86 pacientes en los que se detectó un descenso en los valores de FEM se constató una obstrucción en la espirometría. Del mismo modo se observó un bajo poder predictivo positivo para establecer una broncodilatación significativa (66%, comparando FEM con espirometría).

Al margen de su interés en el diagnóstico del asma bronquial, la monitorización del FEM puede ser útil en la valoración funcional de los pacientes, especialmente en aquellos con gran variabilidad y con crisis graves, ya que permiten objetivar el grado de obstrucción bronquial, lo que va a permitir ajustar nuestro tratamiento, generalmente en base a unos niveles de FEM pactados en un programa de autocuidados. Igualmente podría mejorar el manejo en Urgencias e identificar situaciones de riesgo vital. Esto es especialmente importante si tenemos en cuenta que más del 50% de los asmáticos pueden no discriminar situaciones de alto o bajo flujo espiratorio.

Finalmente, la monitorización del FEM puede ser útil en el control evolutivo tras la administración de un tratamiento, ya que tras una crisis, el paciente suele referir una gran mejoría clínica, a pesar de no estar adecuadamente controlado, dado que su referencia inmediata es una situación de deterioro por la agudización. De este modo dirigir el tratamiento sólo por síntomas podría conducir a una reducción precoz de la medicación con el riesgo de nueva agudización.

## ANÁLISIS DE LA HIPERRESPUESTA

Se acepta que el asma bronquial es un trastorno inflamatorio de las vías aéreas que da lugar a HRB. Esta HRB va a ser la responsable de la sintomatología del paciente y de los cambios funcionales característicos de este proceso. Es importante destacar que, aunque HRB no es lo mismo que el asma, su evaluación suele ser habitual a la hora de establecer de forma objetiva el diagnóstico de la enfermedad, evitando el componente subjetivo que puede plantear establecer un diagnóstico basado en síntomas clínicos.

La HRB es una de las características del asma bronquial, pero no la única, por lo que su valoración hay que hacerla en un contexto global dado que puede haber considerables diferencias entre HRB y la expresión clínica del asma. Así, Kolnaar<sup>23</sup> ha descrito que la presencia de HRB es muy frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes (aproximadamente un 42%), siendo el 70% de ellos totalmente asintomáticos. Esta HRB no se asoció con infecciones en la infancia ni fue un factor de riesgo para desarrollar asma. Por tanto, el estudio de la HRB, aunque constituye un procedimiento habitual en la práctica clínica neumológica, no debe ser un elemento decisivo en el diagnóstico del asma bronquial, sino un complemento objetivo de la historia clínica y de las exploraciones complementarias. Sin embargo, objetividad no significa necesariamente validez, ya que la validez de cualquier prueba diagnóstica a la hora de identificar un proceso depende del contexto en el que se aplique y del riesgo relativo del proceso. Aunque la HRB ha sido validada para asma en estudios clínicos<sup>24</sup>, estos estudios han comparado poblaciones con asma relativamente grave y sujetos no asmáticos seleccionados por presentar posibles factores de riesgo como atopia o historia familiar de asma<sup>25</sup>. Sin embargo, en estudios poblacionales, su validez es más cuestionable en el momento en que se incluyan asmáticos leves.

Actualmente sólo existen 2 estudios realizados en población general<sup>26, 27</sup> que hayan comparado HRB con clínica valorada mediante cuestionarios validados. En ambos estudios la determinación de la HRB mostró una elevada especificidad para el diagnóstico de asma, aunque con baja sensibilidad, que era más elevada para los cuestionarios clínicos. Un argumento adicional a la alta especificidad de la HRB en el diagnóstico de asma es que hacer una medición objetiva podría aportar una mejor información a la hora de comparar poblaciones o evaluar respuestas al tratamiento, ya que los cuestionarios clínicos dependen de factores ajenos al proceso, de tipo psicológico, social o cultural.

Sin embargo, la estandarización en la realización de las pruebas de HRB no está totalmente establecida, existiendo problemas en estudios que comparan diferentes poblaciones<sup>28</sup> y de forma especial cuando la prueba se realiza en sujetos con diferentes edades y tallas<sup>29</sup>. Así, con una técnica relativamente estandariza-

da, un informe de salud respiratoria de la Comunidad Europea ha mostrado grandes discrepancias en la prevalencia de HRB entre diferentes países. Por este motivo la realización de una prueba de HRB con fines epidemiológicos resulta poco útil, de manera que la evidencia actual<sup>30</sup> sugiere que su aplicación es poco relevante respecto a la información que aportan los cuestionarios de síntomas validados, especialmente si el análisis se hace en poblaciones homogéneas en términos de lengua y características culturales. Sin embargo, en el diagnóstico clínico del asma, en pacientes con síntomas compatibles y espirometría normal, una prueba de HRB positiva puede ayudar al diagnóstico y, aunque puede haber pruebas negativas, especialmente en casos de asma estacional, una prueba negativa debe hacer plantear diagnósticos alternativos. Otra posible utilidad de la prueba de HRB, como la evaluación de la gravedad del asma, también es muy controvertida dado que no existe una buena correlación entre la gravedad del asma y la respuesta en la prueba de provocación. Por este motivo no está justificado establecer estrategias terapéuticas en función del grado de hiperrespuesta.

A modo de conclusión podemos decir que la HRB se presenta en la mayor parte de los casos de asma, pero también en otras situaciones como rinitis, atopia e incluso población general. Estos falsos positivos hacen que una prueba de HRB positiva no deba interpretarse como sinónimo de asma. Sin embargo, esta prueba puede aportar importante información clínica siempre que se realice correctamente desde un punto de vista metodológico, se interpreten adecuadamente los resultados y la información se valore adecuadamente en el contexto clínico.

## Técnica

La prueba de HRB consiste en identificar mediante diferentes técnicas una respuesta exagerada de la vía aérea frente a una amplia variedad de estímulos específicos o inespecíficos (físicos o químicos) que se manifiesta con obstrucción al flujo aéreo. La prueba con estímulos inespecíficos (histamina, metacolina, carbacol) es segura y los requerimientos para que pueda realizarse con seguridad son relativamente simples (tabla 2). En el caso de alérgenos o asma ocupacional puede ser necesaria una estrecha monitorización que en ocasiones hay que prolongar durante horas ante la posibilidad de tener respuestas tardías o mixtas.

## Agente broncoconstrictor

La elección del agente broncoconstrictor depende de la base fisiopatológica del proceso, de aspectos metodológicos y de criterios clínicos. Podría argumen-

**TABLA 2**  
***Contraindicaciones para realizar una prueba de provocación  
 bronquial en el manejo clínico del paciente con sospecha  
 de asma bronquial***

---

Espirometría con patrón obstructivo basal
Asma bien documentada
Embarazo
Arritmia grave
Insuficiencia cardíaca
Cardiopatía isquémica aguda
Hipersensibilidad a alguno de los componentes

---

tarse que la elección de un estímulo físico (aire frío, ejercicio, etc.) reflejaría mejor lo que sucede en el ámbito clínico. Sin embargo, estas pruebas están peor estandarizadas, el rango de dosis que pueden administrarse es relativamente pequeño y la experiencia, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico es limitada. Las indicaciones de la prueba de provocación con alérgenos son excepcionales en la clínica práctica, si exceptuamos situaciones concretas de asma profesional, en parte por los riesgos que comporta, y por el hecho de que la presencia de una reacción de broncoconstricción a la inhalación de un antígeno no necesariamente indica que un paciente tenga asma por dicho compuesto<sup>31</sup>. Por este motivo, aunque los procedimientos de estudio son muy variados, en la práctica las pruebas de provocación inespecífica con agentes farmacológicos (histamina, metacolina, carbacol) son las más utilizadas.

La metacolina y el carbacol son fármacos parasimpaticomiméticos que administrados a dosis suficientes por vía inhalada inducen contracción del músculo liso bronquial mediante la estimulación de los receptores de la acetilcolina. Este efecto puede bloquearse por la inhalación de atropina o broncodilatadores<sup>32</sup>. Cuando se utiliza metacolina, no debe almacenarse la solución acuosa más de 2 semanas (siempre en frigorífico), ya que se ha demostrado que a temperatura ambiente pierde el 10% de su potencia en 48 días y el 50% en 297 días. Mantenido en frigorífico (4° C) la caída de potencia se enlentece, de manera que sólo se pierde un 10% en 128 días<sup>33</sup>.

Cuando se administra por vía inhalada, la histamina posee una actividad similar a la metacolina a la hora de inducir broncospasmo, aunque su mecanismo de acción está menos claro, habiéndose postulado un efecto parasimpaticomimético o una acción directa de la histamina sobre el músculo liso. La acción de la histamina se bloquea por broncodilatadores, pero no por cromoglicato.

La elección del estímulo broncoconstrictor dependerá del objetivo clínico y de aspectos metodológicos. Las pruebas de provocación con histamina y metacolina están adecuadamente validadas y estandarizadas en EPOC y asma, algo que no siempre sucede con otro tipo de estímulos que aparentemente podrían ser más fisiológicos.

## Soluciones

1) *Histamina*. La realización de la prueba de provocación con histamina, habitualmente se realiza a partir de difosfato de histamina en polvo que posteriormente se reconstituye en una solución de salino fosfato tamponado como diluyente, ya que las soluciones no tamponadas son ácidas, lo cual podría alterar por sí sola la respuesta de la vía aérea.

2) *Metacolina*. La solución de metacolina puede hacerse simplemente con salino, ya que su pH es estable y no requiere ser tamponado. Puede utilizarse clorhidrato o bromuro de metacolina. Ambas sales presentan una actividad similar cuando se expresan en dosis equimolares. Cuando los resultados se expresan en unidades acumulativas, es necesario saber que una unidad equivale a una inhalación de aerosol producida por una solución con una concentración de fármaco de 1 mg/ml.

## Factores que afectan a la respuesta de una prueba de HRB

Los factores que determinan el depósito de un aerosol en la vía aérea van a ser fundamentalmente el número y tamaño de las partículas, la geometría de las vías aéreas, el patrón respiratorio y factores ambientales como temperatura y humedad<sup>33</sup>.

### *Tamaño de la partícula*

La mayor parte de los nebulizadores utilizados en clínica generan partículas con un diámetro medio de 1-4 micras. Este factor va a condicionar el grado de penetración y retención del aerosol. En general, las partículas más pequeñas penetran más profundamente y se retienen más. Sin embargo, partículas muy pequeñas (menores a una micra) tienen un menor depósito pulmonar, y partículas muy grandes (mayores de 5 micras) tienden a sedimentar en la porción proximal del aparato respiratorio. Por este motivo, el tamaño óptimo de las partículas debe ser entre 1 y 4 micras. Sin embargo, utilizando una técnica estándar, la utilización de nebulizadores que producen partículas de diferente tamaño da lugar a grados comparables de broncoconstricción, siempre que las dosis y el patrón respiratorio estén adecuadamente estandarizados.

### Sistemas de nebulización

1) *Generadores intermitentes de aerosoles*. Estos sistemas se basan en la administración del fármaco por un sistema en el cual la nebulización es producida automáticamente por el inicio de la inspiración. La duración de la nebulización debe ajustarse, de manera que no ocupe más de la mitad del tiempo inspiratorio para asegurarse de que la última parte de cada respiración llegue adecuadamente al pulmón. La utilización de este tipo de sistemas (dosímetros) requiere unas características técnicas determinadas, de manera que sólo administre el fármaco durante la primera parte de la inspiración (aire comprimido a 138 kilopascales durante aproximadamente 0,6 segundos)<sup>34</sup>.

2) *Generación continua de aerosoles*. En este caso, el fármaco se administra mediante un nebulizador validado capaz de generar partículas de entre 1 y 4 micras. El aerosol se inhala mediante una pieza bucal o mascarilla facial, respirando tranquilamente a volumen corriente durante aproximadamente 2 minutos y utilizando un click nasal.

Adicionalmente existen otros sistemas como el método de Yang, que se basan en la administración del fármaco sólo durante la inspiración mediante sistemas de activación manual.

### Interpretación de los resultados

El análisis de la sensibilidad o umbral de sustancia necesaria para provocar un determinado grado de broncoconstricción constituye el método más habitual y el mejor contrastado. De este modo, la concentración ( $PC_{20}$ ) o dosis ( $PD_{20}$ ) que provoca una caída en el  $FEV_1$  del 20% en una curva dosis-respuesta representada en una escala semilogarítmica suele ser la forma más habitual de expresar la existencia de una prueba de provocación positiva. Siguiendo un protocolo estandarizado en adultos se considera una respuesta normal para histamina y metacolina si la  $PC_{20}$  es igual o superior a  $8 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , con una zona difícil de interpretar cuando se presentan valores entre  $4\text{-}16 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ <sup>35</sup>. Cuando se utiliza la  $PD_{20}$ , se considera normal cuando existen valores iguales o superiores a 7,8 micromoles<sup>36,37</sup> (tabla 3).

El grado de concordancia entre los sistemas de inhalación continuos, intermitentes y el sistema de Yang son buenos, aunque los valores numéricos no concuerden entre sí<sup>38</sup>. En pacientes asmáticos adultos, la  $PC_{20}$  es similar para histamina y para metacolina, mientras que se ha descrito que la respuesta es ligeramente menor para histamina en niños asmáticos y en adultos con EPOC.

A pesar de ser el sistema más difundido, la determinación de la  $PC_{20}$  y la  $PD_{20}$  no valora adecuadamente la intensidad de la broncoconstricción, ya que la

**TABLA 3**  
**Cambios requeridos**  
**en los parámetros de función pulmonar**  
**para considerar una prueba**  
**de provocación bronquial positiva**

FEV <sub>1</sub> :	-20%
FEF <sub>25%-75%</sub> :	-25%
FEM:	-25%
SG <sub>aw</sub> :	-40%
FRC:	+25%

FEF<sub>25%-75%</sub>: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada; FEM: flujo espiratorio máximo; SG<sub>aw</sub>: conductancia específica de la vía aérea; FRC: capacidad residual funcional.

dosis que produce una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> sólo analiza la sensibilidad al agente broncoconstrictor, mientras que la reactividad viene determinada por la pendiente de la curva dosis-respuesta. Para eliminar este problema se ha intentado valorar la reactividad bronquial mediante el análisis de la pendiente de la curva. Con este fin se han descrito diversos métodos para su cálculo, especialmente, el registro de la pendiente entre el descenso del FEV<sub>1</sub> después de la inhalación del diluyente y el máximo nivel de caída, la regresión lineal por el método de mínimos cuadrados o el cálculo del área bajo la curva. Igualmente se ha propuesto analizar la broncoconstricción máxima posible a través de la determinación de la meseta de caída del FEV<sub>1</sub>. Aunque se ha descrito que el nivel de meseta y la concentración requerida para provocar el 50% de broncoconstricción máxima pueden ser útiles para diferenciar asmáticos de enfermos con rinitis, el hecho de requerir una broncoconstricción intensa y utilización de dosis elevadas de fármaco hace que su utilidad en la clínica sea muy limitada.

## CONCLUSIÓN

A modo de resumen podemos decir que, aunque el hecho de que una prueba de provocación bronquial no permita establecer un diagnóstico definitivo de asma, esto no resta validez a la utilidad de este procedimiento. Aunque esta prueba no resulta recomendable como procedimiento de cribaje en estudios epidemiológicos, sí presenta una alta rentabilidad si se acompaña de una importante sospecha clínica de enfermedad. Un estudio clásico realizado en nuestro país muestra que en estos casos, la provocación bronquial ha alcanzado una sensibilidad del 84% y una especificidad del 86% en el diagnóstico de asma bron-

quial<sup>39</sup>. Por supuesto, también conviene recordar que existen falsos negativos, ya que pueden existir respuestas normales en algunos pacientes con asma bien controlada durante años o en algunos casos de asma ocupacional tras un largo período sin exposición al agente causal. La provocación con histamina o metacolina puede ser un procedimiento de elección ante la sospecha clínica de asma con espirometría normal. Aunque existen diferencias entre la utilización de histamina o metacolina, determinadas fundamentalmente por su vía de acción, en la práctica clínica pueden ser utilizadas de forma indistinta. En niños resultaría más aconsejable la provocación con ejercicio, aunque debe considerarse que esta modalidad se caracteriza por una sensibilidad muy baja y una especificidad muy elevada. En general el estudio de hiperrespuesta bronquial resulta más útil para excluir asma que para confirmar el diagnóstico o para poder diferenciar asma y EPOC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quanjer Ph H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16):5-40.
2. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft. Physiologic measures: Pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (suppl):S9-S18.
3. Shin Ch. Response to bronchodilators. *Clin Chest Med* 1989; 10:155-164.
4. Brand PLP, Quanjer PhH, Postma DS, Kertjens HAM, Koëter GH, Dekhuijzen PNR, et al. Interpretation and bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47:429-436.
5. Pellicer Ciscar C. Aportación del test broncodilatador al estudio de la reversibilidad bronquial. *Arch bronconeumol* 1994; 30:492-497.
6. Fernández Francés J, Izquierdo Alonso JL. Evaluación de la respuesta broncodilatadora con agonistas beta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:270-275.
7. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47:162-166.
8. Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. Grupo de trabajo para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR n.º 1. Barcelona: Ediciones Doyma, 1984.
9. National Heart, LUNG, and Blood Institute. National Institutes of Health International Consensus report on Diagnosis and Treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:601-641.
10. Eliasson O, Degraff AC Jr. The use of criteria of reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:858-864.
11. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. A diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis. A statistical approach. *Eur Respir J* 1989; 2:497-505.

12. Kesten S, Rebeck A. Is the short-term response to inhaled B-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105:1.042-1.045.
13. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, Akkermans R, Folgering H, Van Grusven PM, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV<sub>1</sub>. *Eur Respir J* 1992; 5:975-981.
14. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4:415-420.
15. Speight ANP. Is childhood asthma being underdiagnosed and undertreated? *BMJ* 1978; 2:331-332.
16. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *BMJ* 1984; 289: 11.115-11.116.
17. Speight ANP, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosed and undertreated of asthma in childhood. *BMJ* 1983; 286:1.253-1.257.
18. Banerjee DK, Lee GS, Malik SK, Daly S. Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Dis Chest* 1987; 81:23-29.
19. Jones K, Lane D, Holgate ST, Price J. Asthma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Family Pract* 1991; 8:97-99.
20. Paggiaro PL, Moscato G, Gianni D, Di Franco A, Gherson G. Relationship between peak expiratory flow (PEF) and FEV<sub>1</sub>. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl 24):42-44.
21. Van Schayck CP, Primary and secondary care Respiratory Specialists Working Group. Diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46:193-197.
22. Thiadens HA, De Bock GH, Van Houwelingen, Dekker FW, De Waal MWM, Springer MP, Postma DS. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV<sub>1</sub> in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999; 54:1.053-1.060.
23. Kolnaar BGM, Folgering H, Van der Hoogen HJM, Van Weel C. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescent and young adults. *Eur Respir J* 1997; 10:44-50.
24. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller RJ, Nadel JA. Bronchial Hyperreactivity. *Am Rev respir Dis* 1980; 121:389-413.
25. Begg CB. Biases in assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987; 6:411-423.
26. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. In *J Epidemiol* 1996; 25:609-616.
27. De Marco R, Cerveri I, Bugiani M, Ferrari M, Verlato G. An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1998; 11:599-605.

28. Chinn S, Arossa WA, Jarvis DL, Luczynska CM, Burney PG. Variation in nebulizer aerosol output and weight output from the Mefar dosimeter: implications for multicentre studies. *Eur Respir J* 1997; 10:452-456.
29. Le Souef PN. Can measurements of airway responsiveness be standardized in children? *Eur Respir J* 1993; 6:1.085-1.087.
30. Pearce N, Beasley R. Role of bronchial responsiveness testing in asthma prevalence surveys. *Thorax* 2000; 55:352-354
31. Rosental RR, Chai H, Mathison DA, Spector SL, Townley RG. Indications for inhalation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:603.
32. MacDonald NC. Stability of methacholine chloride in normal saline solution. Pharm D Thesis, Creighton University, Oklahoma City, Nebraska, 1979.
33. Summers QA. Inhaled drugs in the lung. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:259-268.
34. Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:195-199.
35. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:347-355.
36. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983; 38:55-61.
37. Peat JK, Salome CM, Bauman A, Toelle BG, Wachinger SL, Woolcock AJ. Repeatability of histamine bronchial challenge and comparability with methacholine bronchial challenge in a population of Australian schoolchildren. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:338-343.
38. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer Ph H, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF. Airway responsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16):53-83.
39. Perpiña M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macian V. Prognostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. *Chest* 1993; 104:149-154.

# CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN EL ASMA. PRINCIPIOS Y PRÁCTICA

Miguel Perpiñá Tordera

## RESUMEN

A lo largo de la última década la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se ha ido perfilando cada vez con más fuerza como una variable de gran importancia a tener en cuenta en las discusiones sobre asistencia, ética médica, aplicación de nuevas terapias y evaluación de las ya disponibles. Para su medida, hoy día disponemos de un buen número de instrumentos genéricos y específicos, cuya fiabilidad y validez resultan razonablemente satisfactorias; algunos de ellos han sido ya traducidos y adaptados a nuestro ámbito cultural. El asma es una de las patologías respiratorias crónicas donde la evaluación de esta faceta subjetiva de la morbilidad viene presentando un mayor desarrollo, al menos en el terreno del ensayo clínico. Su utilidad y aplicación durante la práctica clínica diaria es todavía motivo de cierta controversia aunque, a nuestro entender, acabará también por imponerse. La razón es sencilla: conocer el grado de deterioro en CVRS que el asmático presenta en un momento dado y evaluar si nuestras elecciones terapéuticas reducen o no ese deterioro, permite cumplir un doble objetivo. De un lado, tasar de forma comprensiva la gravedad real de esta enfermedad. De otro, identificar qué modalidad de tratamiento resulta más eficaz en términos clásicos (reducción de síntomas, mejoría de la función pulmonar, marcadores de inflamación) tomando en consideración el bienestar del enfermo tal y como él lo enjuicia y valora.

## DEFINICIÓN Y LÍMITES DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Como acertadamente ha señalado Katschnig<sup>1</sup>, la primera vez que se utilizó el término calidad de vida en una revista médica fue en 1966, *Annals of Internal*

---

Trabajo realizado en parte gracias a Beca FIS 99/0785.

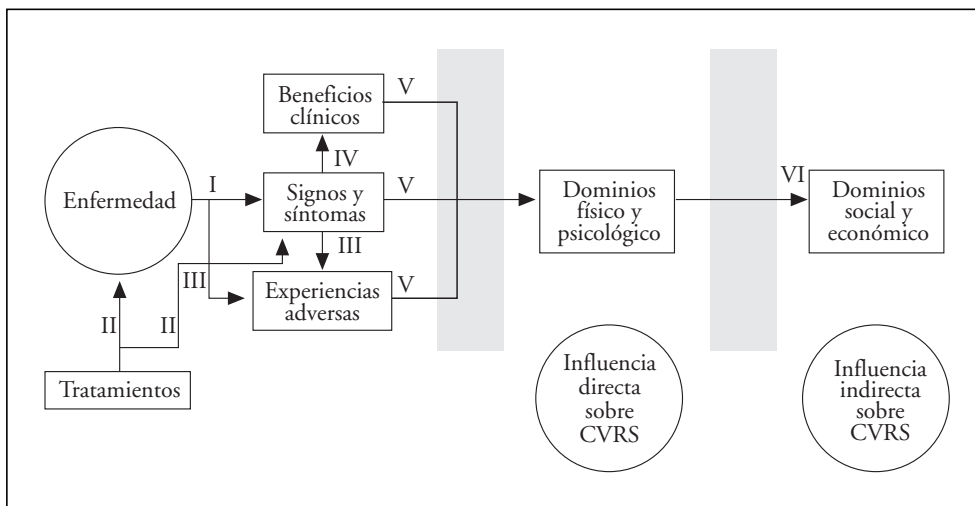
*Medicine*, donde JR Elkinon publicó un editorial (*Medicina y calidad de vida*) dirigido a analizar problemas relativos al trasplante<sup>2</sup>. Tras citar a Francis Bacon (*El oficio de la medicina no es sino tocar la curiosa arpa del cuerpo humano y reducirla a armonía*), Elkinon venía a criticar la medicina actual, argumentado que toca el arpa con una habilidad sin precedente, pero tiene problemas con la armonía, para finalmente preguntarse: *¿Qué es la armonía en el hombre, y entre el hombre y su mundo, sino la calidad de vida a la que el paciente, el médico y la sociedad aspiran?*<sup>2</sup>.

Cuarenta años después, los trabajos sobre calidad de vida o, mejor aún, sobre CVRS<sup>3</sup> constituyen un *boom* en la literatura médica y la expresión parece haberse convertido en un recurso al que acudir para todas las necesidades que normalmente están subestimadas en un sistema de atención sanitaria dominada por la tecnología y caracterizado por conflictos y debates sobre costos y resultados<sup>1, 4</sup>.

A lo largo de todo ese tiempo, además, se ha planteado un debate intenso sobre la forma mejor de definir esta faceta de la morbilidad, distinta del daño anatómico-fisiológico y el daño funcional<sup>3</sup>. Y de entre todas las alternativas propuestas, a nuestro entender la más afortunada es la señalada por Schipper, Clinch y Olweny, según la cual CVRS describe las repercusiones que una enfermedad y su tratamiento ocasionan en el estilo de vida, equilibrio psicológico y grado de bienestar del paciente tal y como él lo enjuicia y valora<sup>5</sup>. Se trata, pues, de un proceso *unipersonal, multideterminado* (actitud frente a la vida, creencias, educación, *status* sociolaboral, apoyo familiar y social, etc.), *multidimensional* (función física, estado psicológico, sensaciones somáticas e interacción social) y *cambiante a lo largo del tiempo*<sup>5, 6</sup>. La **figura 1** recoge de manera gráfica algunas de las interrelaciones existentes entre los diversos factores que influyen en la CVRS.

Esta valoración subjetiva del impacto y de las consecuencias que conlleva el padecer un proceso determinado constituye hoy día una herramienta de gran valor para determinar los costes intangibles del mismo y, sobre el papel, es posible su aplicación a una gran variedad de contextos: a) investigación de servicios sanitarios; b) análisis de nuevos medicamentos en ensayos clínicos; c) seguimiento de la salud de la población; d) asignación de recursos sanitarios, y e) práctica clínica<sup>7</sup>. La mayoría de ellas se refieren a patologías graves y crónicas. En la actualidad el uso más común de la CVRS es como medida de resultados en ensayos clínicos y en la investigación de servicios sanitarios<sup>8</sup>, mientras que su empleo durante la práctica diaria para mejorar la percepción médica de las discapacidades y el bienestar general de los pacientes sigue siendo infrecuente<sup>9</sup>. De todos modos aquí conviene hacer alguna reflexión adicional.

Es un absurdo defender que todo ensayo clínico tiene que llevar acompañado obligatoriamente un análisis formal de la CVRS. Su evaluación únicamente está justificada si: a) la CVRS es la variable de interés principal (caso de los cui-



**Figura 1.** Relaciones entre los diversos factores que influyen en los dominios de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). I) La enfermedad ocasiona una constelación de signos y síntomas. II) La terapéutica aplicada actúa sobre el propio proceso patológico y/o reduce o elimina la sintomatología presente. III) Los tratamientos pueden producir efectos adversos. IV) El tratamiento orientado a reducir los signos y síntomas de la enfermedad determina beneficios clínicos. V) Los signos y síntomas, los beneficios clínicos conseguidos y los efectos y experiencias adversas experimentan un proceso de filtrado en el que intervienen las creencias y actitudes del paciente y su particular escala de valores, que influye sobre los dominios físico y psíquico de la CVRS. VI) Los dominios físico y/o psíquico pueden a su vez afectar los dominios social y económico a través también del filtro constituido por creencias, actitudes y escala de valores del paciente.

dados paliativos o de pacientes con enfermedades incurables y/o graves); b) las terapéuticas disponibles son equivalentes en eficacia y se estima que alguna de ellas sería preferible al resto si aportara algún beneficio extra en la CVRS; c) la introducción de un tratamiento nuevo sólo consigue pequeños beneficios en las tasas de curación o supervivencia y hay sospechas de que eso ocurre a expensas de un deterioro adicional de la CVRS, y d) los tratamientos difieren considerablemente en su eficacia a corto plazo, pero unos y otros tienen un porcentaje de fracasos elevado<sup>10, 11</sup>.

En cuanto al escaso uso de la CVRS en la práctica diaria, es razonable pensar que la situación cambie pronto. Están apareciendo toda una serie de investigaciones demostrando que el dato CVRS, lejos de ser una cuestión anecdótica o de poco interés clínico, posee un gran valor a la hora de predecir la supervivencia y tasa de ingresos hospitalarios en pacientes portadores de patologías de larga evolución. Los trabajos de Osman et al<sup>12</sup> y Fan et al<sup>13</sup> sobre enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC) resultan un excelente ejemplo de lo que acabamos de comentar.

Finalmente interesa recordar que no siempre experimentar un deterioro prolongado de la salud es sinónimo de consecuencias negativas, ya que en determinadas situaciones es posible que suceda todo lo contrario. Las razones de esta circunstancia son diversas y Sodergren y Hyland las han revisado en un reciente artículo apuntando las siguientes: la enfermedad como reto o experiencia de aprendizaje, la enfermedad como punto de inflexión para realizar una relectura de la propia existencia, introducir cambios en el sistema de valores o favorecer el desarrollo espiritual y la enfermedad como causa de mejora en las relaciones con los demás<sup>14</sup>. En ese mismo estudio, Sodergren y Hyland aplicaron un cuestionario propio, diseñado para este propósito, a un grupo de sujetos con EPOC y sometidos a un programa de rehabilitación respiratoria. Su conclusión es que la aparición de consecuencias positivas en el curso de un proceso patológico resulta mucho más frecuente de lo que cabría esperar y que éste es un aspecto poco o nada desarrollado por la mayoría de los instrumentos empleados en la medida de la CVRS<sup>14</sup>.

## **LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN EL ASMA: UN RESULTADO RELEVANTE**

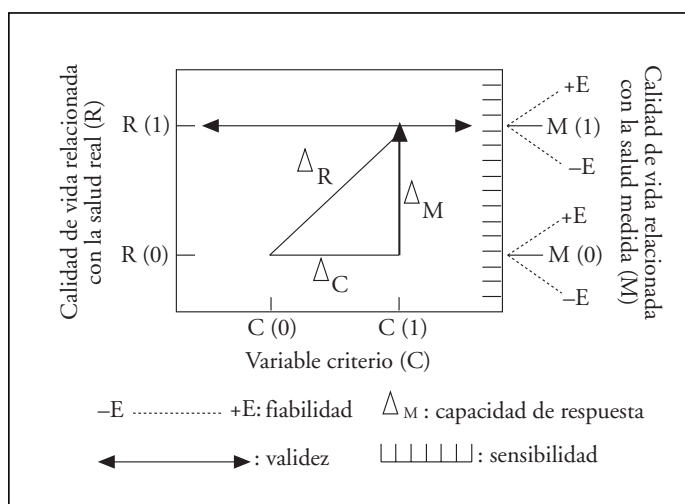
El asma es una de las entidades donde, durante la última década, más se ha desarrollado la evaluación de la CVRS, al menos en el terreno del ensayo clínico<sup>8</sup>. La razón es sencilla. Se trata de una enfermedad crónica, hoy por hoy sin curación, presente a cualquier edad y para cuyo tratamiento empleamos fármacos no siempre libres de efectos indeseables a medio o largo plazo. Muchas veces la intensidad de sus manifestaciones clínicas registra oscilaciones importantes y, junto a períodos en los que hay una ausencia casi total de síntomas, se suceden momentos de exacerbación que pueden alcanzar gran intensidad. En otras ocasiones el paciente presenta sintomatología de manera continuada. Ambas situaciones pueden conducir a alterar seriamente las actividades y el estilo de vida del individuo. Conocer el grado de deterioro en CVRS que el asmático presenta en un momento dado y evaluar si nuestras alternativas terapéuticas reducen o no ese deterioro permite cumplir un doble objetivo. De un lado, tasar de forma comprensiva la gravedad real de esta enfermedad. De otro, identificar qué modalidad de tratamiento resulta más eficaz en términos clásicos (reducción de síntomas, mejoría de la función pulmonar, marcadores de inflamación) tomando en consideración el bienestar subjetivo del enfermo<sup>8,15</sup>. Téngase en cuenta que el grado de asociación entre las medidas de CVRS y los parámetros objetivos (caso del grado de obstrucción) es pobre y, aún más, que una proporción

de pacientes asmáticos presentan valores espirométricos cercanos a la normalidad, pero con deterioros importantes en la CVRS<sup>(15)</sup>.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS SOBRE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

### Consideraciones generales

Puesto que, por definición, muchos de los componentes de la CVRS se escapan a la observación directa, la evaluación de ésta se lleva a cabo tradicionalmente recurriendo a los principios de la teoría de la medida por ítems<sup>16</sup>. La teoría establece que la CVRS real (CVRS-R) se puede inferir indirectamente recurriendo a una serie de preguntas (ítems), cada una de las cuales debe analizar el mismo concepto o constructo. Las respuestas que los pacientes dan a esas preguntas se convierten en puntuaciones numéricas que, combinadas, generan una puntuación de escala. Si la selección de ítems se ha hecho de forma correcta, la escala de medida resultante (CVRS-M) diferirá de la CVRS-R sólo en el error aleatorio de la medida (fig. 2)<sup>16</sup>. Además, y al igual que sucede con cualquier otra herramienta, los instrumentos de CVRS idealmente tienen que satisfacer las propiedades de validez (medir lo que pretenden medir), fiabilidad (aportar resultados iguales en mediciones repetidas bajo las mismas condiciones), capacidad de



**Figura 2.** Propiedades esenciales de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): fiabilidad, validez, capacidad de respuesta y sensibilidad. R representa la CVRS real, M indica la CVRS medida mediante el correspondiente instrumento y C la presencia o ausencia de una determinada intervención terapéutica (0: no intervención; 1: intervención), que se sabe modifica la CVRS y que se utiliza como criterio para evaluar la capacidad de respuesta. Los triángulos equiláteros indican el cambio en las medidas. Modificada de referencia 16.

respuesta y sensibilidad. R representa la CVRS real, M indica la CVRS medida mediante el correspondiente instrumento y C la presencia o ausencia de una determinada intervención terapéutica (0: no intervención; 1: intervención), que se sabe modifica la CVRS y que se utiliza como criterio para evaluar la capacidad de respuesta. Los triángulos equiláteros indican el cambio en las medidas. Modificada de referencia 16.

respuesta y sensibilidad al cambio (aportar resultados diferentes en mediciones repetidas si las condiciones cambian) (fig. 2)<sup>16, 17</sup>.

Así las cosas y en el terreno práctico, la medición de la CVRS se realiza utilizando cuestionarios de complejidad y extensión variables<sup>3</sup>. La manera de contestar a los ítems que los constituyen puede ser dicotómica, con una asignación de valores arbitrarios, o presentar una gradación formando una escala ordinal de respuesta (escala tipo Likert)<sup>8, 17</sup>. Otra forma de evaluación es la de ponderar cada posible respuesta, atribuyéndole un valor que refleje su contribución específica a la puntuación final. En ese caso caben 2 alternativas: o bien se recurre al juicio subjetivo de los autores del instrumento o bien se utilizan métodos empíricos basados en las relaciones entre cada ítem y la puntuación global<sup>17</sup>. El modo de administración varía de unos a otros (entrevista personal o vía telefónica, autoadministrado, entrevista a familiares próximos, internet) dependiendo de cómo fue realizado su diseño<sup>3</sup>.

### Tipos de cuestionarios

Existen 2 tipos de instrumentos para medir la CVRS: los *genéricos* y los *específicos*<sup>3, 18</sup>.

Los *instrumentos genéricos* exploran un amplio abanico de problemas sanitarios, evalúan el estado de salud de la población tanto sana como enferma y no están orientados para ser aplicados a una patología en particular. Esa polivalencia permite que con su empleo podamos intentar establecer comparaciones entre grupos diferentes de pacientes o de enfermedades<sup>3, 18</sup>. Sin embargo, el carácter general que les caracteriza hace que no siempre sea posible con ellos profundizar en los aspectos propios y significativos de una enfermedad concreta y plantean dificultades cuando se quieren detectar las probables modificaciones en la CVRS producidas tras aplicar alguna medida terapéutica<sup>3</sup>. Los instrumentos genéricos se subdividen a su vez en 3 grandes grupos: las *medidas de ítem único*, los *perfiles de salud* y las *escalas de utilidad*<sup>17-19</sup>.

Las *medidas de ítem único* son autodeclaraciones que utilizan sólo una pregunta para averiguar cómo considera el paciente su nivel de CVRS, clasificándola en términos de «muy buena, buena, regular o mala». Se trata de instrumentos muy sencillos que presentan notables limitaciones, ya que: a) no aportan información sobre por qué la gente juzga su salud como «muy buena», «buena», etc., y b) únicamente proporcionan un número limitado de respuestas y casi el 50% de la población suele etiquetar la salud percibida como «muy buena» o «buena»<sup>18</sup>.

Los *perfiles de salud* rastrean al mismo tiempo varias dimensiones de la CVRS. Su carácter general les facilita el determinar los efectos de un tratamien-

to sobre diversos aspectos de la CVRS a la vez, sin necesidad de tener que recurrir al uso de varios instrumentos, o comparar diferentes tratamientos en distintas enfermedades<sup>17, 18</sup>.

Por último, las *escalas de utilidad* cuantifican el valor que el individuo asigna a los diferentes estados de salud mediante una puntuación única en una escala que va de 0 a 1, donde 0 es el peor estado de salud imaginable, en ocasiones la muerte, y 1 es el mejor estado de salud imaginable<sup>17</sup>. Las utilidades o preferencias se obtienen aplicando diferentes técnicas de medida (la escala por categorías, la compensación temporal, la lotería normalizada)<sup>17, 18</sup>. Las *escalas de utilidad* son herramientas utilizadas en los análisis de coste-utilidad (ACU). Su capacidad para evaluar efectivamente la CVRS, está todavía en discusión<sup>3, 15</sup>, pero no por ello hay que dejarlas de lado dada la importancia cada vez más creciente de la farmacoeconomía<sup>20</sup>. La literatura sobre el asma comienza ya a recoger algunos trabajos en este campo especial<sup>21, 22</sup>. De todas maneras no estará de más recordar que, como han señalado Drummond, Stoddart y Torrance, no siempre resulta conveniente llevar a cabo un ACU<sup>23</sup>. Para ellos esta clase de análisis conviene utilizarlo cuando: a) la calidad de vida es *el resultado* de importancia; b) la calidad de vida es *un resultado* de importancia; c) la intervención afecta la morbilidad y la mortalidad, y se desea disponer de una unidad de resultado común que combine ambos efectos; d) las intervenciones que se están comparando presentan un amplio espectro de clases diferentes de resultados e interesa tener una unidad de resultado común para establecer comparaciones, y e) se desea comparar una intervención con otras que ya han sido evaluadas recurriendo a un ACU<sup>23</sup>. Por el contrario, los ACU no deberían realizarse si: a) sólo es posible obtener datos sobre la efectividad de resultados intermedios; b) los datos sobre efectividad demuestran que las alternativas son igualmente eficaces, ya que en ese caso es suficiente el análisis de minimización de costes; c) la calidad de vida es importante, pero puede ser extraída de la medición de una única variable en unidades naturales fácilmente comprensibles, y d) el coste suplementario de obtener y emplear valores de utilidad se considera que no es rentable en sí mismo (esa sería la situación que ocurre cuando el análisis de coste efectividad demuestra que una alternativa es superior a otra de forma aplastante y la incorporación de valores de utilidad difícilmente vendría a modificar las conclusiones ya alcanzadas)<sup>23</sup>.

A diferencia de los anteriores, los *instrumentos específicos*, con un diseño más selectivo y dirigido, hacen factible el análisis de la CVRS en situaciones mucho más concretas: una enfermedad determinada, un segmento de población o una función particular. Esta clase de instrumentos posee una mayor capacidad para captar los cambios evolutivos de los pacientes en CVRS. Sin embargo, no permiten comparar el mayor o menor deterioro de la CVRS existente entre procesos<sup>3, 19</sup>.

Finalmente y a la vista de las características y propiedades comentadas, el conjunto de herramientas hasta aquí descrito puede agruparse en 2 grandes apartados: *instrumentos discriminativos* e *instrumentos evaluativos*<sup>3, 8</sup>. Los *discriminativos* tienen por objeto detectar las posibles diferencias en la CVRS de individuos que son distintos en algún parámetro (edad, género, obstrucción bronquial, grado de inflamación de la vía aérea, etc.). Se emplean sobre todo para estudios transversales y deben satisfacer 2 propiedades fundamentales: la fiabilidad y la validez de constructo transversal<sup>3, 8</sup>. Los *evaluativos* están diseñados con el propósito de valorar el cambio en CVRS que tiene lugar en un individuo a lo largo del tiempo, dependiendo de las modificaciones que su enfermedad ha ido experimentado. Se aplican en los estudios longitudinales y los ensayos clínicos; la validez de constructo longitudinal y la sensibilidad al cambio constituyen sus peculiaridades esenciales<sup>3, 8</sup>.

### **La importancia de las adaptaciones transculturales de los cuestionarios**

Como es bien sabido, la mayoría de cuestionarios de medición de la CVRS han sido diseñados originalmente en inglés y en el ámbito anglosajón. Ello plantea una serie de problemas importantes, ya que para poder ser utilizados con seguridad en otros entornos es necesario que mantengan el sentido, significado y las propiedades métricas del cuestionario original. No obstante, debido a las diferencias idiomáticas, culturales y conceptuales, una simple traducción no es suficiente para asegurar esta equivalencia<sup>18, 19</sup>. Recuérdese que incluso términos comunes pueden tener matices importantes según la lengua empleada o que, por ejemplo, preguntar sobre la fatiga que produce quitar la nieve (una actividad habitual en muchos de los países en los que se han desarrollado estos instrumentos) carece de aplicabilidad y sentido en otros con condiciones climáticas distintas, y deberá ser convenientemente sustituida.

En este contexto se comprende de inmediato que realizar la adaptación transcultural de los cuestionarios de CVRS precisa de una metodología rigurosa capaz de asegurar que durante el proceso no se alteran las características de los cuestionarios. Una vez realizada la traducción del instrumento es necesario comprobar las propiedades de validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio de la nueva versión en estudios con pacientes<sup>24</sup>.

El método empleado con mayor frecuencia es el de traducción-retrotraducción, que consiste en una secuencia de varias etapas<sup>18, 24, 25</sup>: a) traducción del cuestionario, a ser posible por 2 o más traductores bilingües independientes y cuya lengua materna sea aquella a la que se está adaptando el instrumento; b) traducción inversa (retrotraducción) por otros traductores bilingües independientes,

tantos como traducciones directas hayan sido realizadas; c) comparación de las retrotraducciones con el cuestionario original; d) discusión de las discrepancias detectadas mediante un panel compuesto por los investigadores responsables de la adaptación, clínicos expertos, traductores y pacientes representativos de la población general a fin de asegurar la equivalencia y comprensión de las expresiones y proponer, en su caso, expresiones alternativas ; e) la versión final provisional así obtenida debe someterse a una prueba piloto con pacientes, sin excluir aquellos de bajo nivel cultural, en la que activamente se les solicita que interpreten cada una de las preguntas y respuestas y demás partes del cuestionario, comprobando además su grado de aceptación, y f) revisión de las ponderaciones en aquellos cuestionarios en que se aplican, ya que éstas pueden haber variado con la adaptación.

Badía et al<sup>19</sup> han desarrollado en fecha reciente un índice, el índice GRAQoL (IG), que recoge un listado de criterios mínimos a cumplir por los instrumentos de medición de la CVRS, de acuerdo con las definiciones y criterios habituales empleados en la teoría de la medición y los métodos estándares de elaboración y adaptación de dichos instrumentos. El IG lo componen 11 ítems con 3 posibilidades de respuesta cada uno (0: no se ha efectuado o no se conoce; 2: se ha efectuado, y NP: no procede): a) traducción y retrotraducción; b) prueba piloto de adaptación; c) validación/adaptación de las ponderaciones; d) validación estructural; e) validación convergente-discriminante; f) validación/adaptación de puntos de corte; g) sensibilidad en distintas poblaciones; h) fiabilidad interna; i) fiabilidad test-retest; j) fiabilidad entre observadores, y k) sensibilidad al cambio. La puntuación se obtiene multiplicando por 100 el cociente que resulta de dividir la suma de la puntuación de criterios procedentes por la máxima puntuación entre los criterios procedentes. La puntuación va de 0% a 100% y se asume que valores inferiores al 50% indican un nivel de desarrollo pobre, entre 51% y 70%, desarrollo aceptable, y superiores al 71%, desarrollo bueno. El IG no pretende evaluar la calidad del instrumento de medición, sino aportar una idea rápida al posible usuario del mismo sobre su nivel de desarrollo, posibles carencias y utilidad global<sup>19</sup>.

### **Interpretación de los cambios en las puntuaciones de los cuestionarios de la calidad de vida relacionada con la salud**

Uno de los aspectos más importantes a la hora de manejar con sentido crítico los cuestionarios de CVRS es definir hasta qué punto un cambio en sus puntuaciones posee no ya significación estadística, sino sentido y relevancia clínica<sup>18</sup>. Con el fin de solucionar esta cuestión se han propuesto sendas alternativas: *la*

*interpretación de la significación clínica basada en la distribución estadística de las puntuaciones y la interpretación de la significación clínica basada en cambios clínicos externos o resultados*<sup>8, 17</sup>. Para la primera de ellas, la medida más habitualmente utilizada es el *tamaño del efecto*, un estadístico que se obtiene dividiendo la diferencia de la puntuación en CVRS pre y postratamiento por la desviación estándar de la puntuación pretratamiento. Se ha sugerido que, calculado así, valores de *tamaño del efecto* inferiores a 0,2 indican un cambio menor en CVRS, entre 0,2 y 0,5 cambio moderado, y superiores a 0,8 cambio importante<sup>17</sup>. Algunos autores sugieren que la fórmula antes descrita debe ser modificada, de manera que el numerador de la ecuación permanece igual, pero el denominador es sustituido por: a) la desviación estándar de las puntuaciones en CVRS obtenidas por los individuos que han permanecido aparentemente estables en cuanto a su salud, o b) la desviación estándar de la diferencia de puntuaciones pre y postratamiento<sup>26</sup>.

Para la segunda de las alternativas (*interpretación de la significación clínica basada en cambios clínicos externos*), se han planteado entre otras las siguientes posibilidades: a) contrastar las puntuaciones de CVRS obtenidas con las clasificaciones clínicas destinadas a categorizar la gravedad del paciente (enfermedad leve, moderada, grave), y b) relacionar los cambios de puntuación detectados en el cuestionario, con la valoración global del propio individuo sobre su evolución clínica en un período dado<sup>17, 18</sup>.

En cualquier caso, el propósito final es identificar el *cambio mínimo clínicamente relevante* (CMCR), es decir, la diferencia más pequeña en el dominio de interés que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos indeseables y costos excesivos, justificaría un cambio en su manejo terapéutico<sup>8, 17, 18</sup>. Si se conoce el CMCR de un instrumento (y para algunos de ellos está razonablemente bien establecido) se puede entonces calcular *el número de pacientes que será necesario tratar* (NNT)<sup>18</sup>. Por definición, el NNT indica la cantidad de pacientes que hay que exponer a un determinado procedimiento diagnóstico o terapéutico para evitar o conseguir que en uno de ellos se produzca un resultado adverso o beneficioso<sup>18, 27</sup>. Matemáticamente, el NNT no es más que el recíproco de la reducción absoluta del riesgo (RAR) ( $1/\text{RAR}$ ) y, comparado con otras formas de medir la efectividad de un tratamiento (reducción relativa del riesgo, odds ratio y RAR), constituye en principio una expresión más intuitiva de la importancia clínica del resultado conseguido, fácil de memorizar para el médico práctico<sup>18, 27</sup>. De todos modos conviene tener presente que el NNT plantea limitaciones de cierta importancia.

1) No nos dice nada sobre qué individuos concretos son los que se van a beneficiar con la aplicación del procedimiento motivo de evaluación y, por tanto, la identificación de éstos exigirá realizar otros tipos de análisis<sup>28</sup>.

2) Sólo tiene interpretación para un determinado riesgo basal y asumiendo que la reducción relativa del riesgo es constante para todos los niveles de riesgo<sup>29, 30</sup>.

3) Contiene asociado un concepto de temporalidad<sup>31</sup>; en otras palabras, no es lo mismo decir que el NNT para una determinada situación es de x pacientes durante 6 meses, que durante 2 años<sup>30</sup>.

4) Lleva aparejado un factor de azar, implícito en todo proceso de inferencia, que debe expresarse en forma de intervalo de confianza (la inversa del intervalo de RAR)<sup>30, 31</sup>.

Sea como fuere, lo cierto es que el grupo de Juniper ha venido insistiendo durante los últimos años sobre la conveniencia de determinar el NNT para los estudios sobre CVRS. Las ventajas que aporta el reevaluar con él algunos datos analizados *a priori* de la manera tradicional, es uno de los argumentos que ellos suelen exponer<sup>32, 33</sup>. Por ejemplo, estos autores, en un trabajo preliminar y utilizando un cuestionario específico, investigaron hasta qué punto la toma de salmeterol, salbutamol y placebo modificaba la CVRS de pacientes con asma leve-moderada<sup>34</sup>. La información obtenida al final del período de seguimiento indicó que, para el dominio *síntomas*, existían diferencias estadísticas entre salmeterol y placebo y entre salmeterol y salbutamol, pero sólo en el primer caso se superó el umbral del CMCR. Asimismo, en el dominio *limitación de actividad*, las diferencias salmeterol-placebo y salmeterol-salbutamol resultaron significativas aunque no alcanzaban el CMCR. Dicho de otra manera, según esta información y para ese particular dominio, salmeterol no aporta nada adicional al salbutamol<sup>34</sup>. Sin embargo, si estos mismos valores se consideran en términos de NNT es posible objetivar que algunos pacientes se benefician más si utilizan salmeterol en lugar de salbutamol<sup>32</sup>. En efecto, la **tabla 1** recoge la proporción de sujetos (0,32) que experimentaron una mejoría clínicamente importante (diferencia en la puntuación > 0,5) con el salmeterol en la subescala *actividad*, y la proporción que se encontró mejor con el salbutamol (0,10). Por tanto, la proporción neta de pacientes que se beneficia con el salmeterol es de 0,22 (0,32-0,10) y su recíproco (NNT) es consecuentemente 4,5<sup>32</sup>. Quiere ello decir que se necesitan tratar 4 asmáticos con salmeterol para que uno de ellos consiga una mejoría importante en las limitaciones de su actividad y superior a la que habría experimentado de recibir salbutamol. Cuando el mismo procedimiento se aplica en el dominio de *síntomas*, el NNT está en torno a 3.

## LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN EL ASMA: INSTRUMENTOS VALIDADOS EN NUESTRO MEDIO

Hoy día hay disponibles un buen número de escalas genéricas y específicas para analizar el estado de salud de los sujetos con asma<sup>35</sup>. Presentan característi-

**TABLA 1**  
**Cálculo del número de pacientes asmáticos que será necesario tratar para poder observar un mayor beneficio con salmeterol comparado con salbutamol**

Calidad de vida en pacientes con asma	Media de las diferencias*	Proporción de pacientes mejor con salmeterol	Proporción de pacientes mejor con salbutamol	Proporción de pacientes que se beneficia con salmeterol	Número de pacientes que será necesario tratar
Síntomas	0,50 (p < 0,0001)	0,42	0,12	0,30	3,3
Limitación de actividad	0,30 (p < 0,0001)	0,32	0,10	0,22	4,5

\* Media de las diferencias entre los dos tratamientos y valor de p. Tomada de referencia 32.

cas diferentes en función de la edad del paciente y están publicadas las particularidades psicométricas básicas de los mismos<sup>35</sup>. De todos ellos, y por lo que hace referencia al asma del adulto, los cuestionarios que ya han sido traducidos y validados al español son: el *Perfil de las Consecuencias de la Enfermedad*<sup>36</sup>, el *Perfil de Salud de Nottingham*<sup>37</sup>, el *Cuestionario de Salud SF-36*<sup>38</sup>, como genéricos, y el *Cuestionario Respiratorio St. George*<sup>39</sup>, *Calidad de Vida en el Asma*<sup>40</sup> y el *Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma*<sup>41</sup> como específicos. Las tablas 2 y 3 resumen sus peculiaridades más importantes, las referencias de las versiones originales y el nivel de desarrollo de las adaptaciones españolas, de acuerdo con los ítems que corresponden al IG y según la evaluación recientemente realizada por Badía et al<sup>19</sup>.

En cuanto al asma infantil, el único que ya ha sido validado para ser utilizado en nuestro país es el cuestionario de *Calidad de Vida en Niños con Asma (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire)*<sup>48</sup> y cuyos resultados preliminares únicamente han sido presentados en forma de resumen<sup>49</sup>. Otros cuestionarios recogidos en la literatura y aplicables a este segmento de edad son los siguientes: *RAND*<sup>50</sup>, *Functional status II*<sup>51</sup>, *Child Behaviour Checklist*<sup>52</sup>, *Self-perception Profile*<sup>53</sup>, *Impact on Family Scale*<sup>54</sup>, *Lives Activities Questionnaire for Childhood Asthma*<sup>55</sup>, *Childhood Asthma Questionnaires CAQA, CAQB, CAQC*<sup>56</sup>, *Symptoms and Disability Scale*<sup>57</sup> y *Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire*<sup>58</sup>. Los 5 primeros son genéricos y el resto específicos. Entre los genéricos, todos menos el *Self-perception Profile* van dirigidos a los familiares de niños asmáticos. Lo mismo ocurre con el *Symptoms and Disability Scale* y el *Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire*.

**TABLA 2**  
**Cuestionarios genéricos de CVRS con versiones en español y aplicables para asmáticos adultos\***

	<i>Perfil de las consecuencias de la enfermedad (Sickness Impact Profile)<sup>42</sup></i>	<i>Perfil de salud de Nottingham (Nottingham Health Profile)<sup>43</sup></i>	<i>Cuestionario de Salud SF-36 (Health Survey SF-36)<sup>44</sup></i>
Origen y desarrollo	EE. UU.	Inglaterra	EE. UU.
Items/dominios	136/12	45/7	36/8
Tipo de administración	Entrevistador o autoadministrado	Preferentemente autoadministrado	Autoadministrado
Tipo de pase	30 minutos		5-10 minutos
Índice GRAQoL de la versión española			
Traducción y retrotraducción	2	2	2
Prueba piloto de adaptación	2	2	2
Validación/adaptación de las ponderaciones	2	2	2
Validación estructural	2	2	2
Validación convergente-discriminante	2	2	2
Validación/adaptación puntos de corte	NP	NP	NP
Sensibilidad en distintas poblaciones	2	2	2
Fiabilidad interna	2	2	2
Fiabilidad test-retest	2	2	0
Fiabilidad entre observadores	2	2	NP
Sensibilidad al cambio	0	2	0
IG de la adaptación	90%	100%	77,7%

\* Modificada de referencia 18.

Por lo que hace referencia a las escalas de utilidad, sólo el *EuroQol 5-D* ha sido adaptado para su uso en nuestro país<sup>59, 60</sup>. Consta de 3 partes. La primera es una descripción del estado de salud en 5 dimensiones (movilidad, cuidado per-

**TABLA 3**  
**Cuestionarios específicos de CVRS con versiones en español y aplicables para asmáticos adultos\***

	<i>Cuestionario Respiratorio St. George (St. George's Respiratory Questionnaire)<sup>45</sup></i>	<i>Calidad de vida en el asma (Asthma Quality of Life Questionnaire)<sup>46</sup></i>	<i>Calidad de vida en pacientes con asma (Asthma Quality of Life Questionnaire)<sup>47</sup></i>
Origen y desarrollo	Inglaterra	Australia	Canadá
Items/dominios	50/3	20/4	32/4
Tipo de administración	Preferentemente autoadministrado	Autoadministrado	Autoadministrado/entrevistador
Tiempo de pase	10 minutos	10 minutos	15 minutos
Índice GRAQoL de la versión española			
Traducción y retrotraducción	2	2	2
Prueba piloto de adaptación	2	0	2
Validación/adaptación de las ponderaciones	0	NP	NP
Validación estructural	0	2	0
Validación convergente-discriminante	2	2	2
Validación/adaptación puntos de corte	NP	NP	NP
Sensibilidad en distintas poblaciones	2	2	2
Fiabilidad interna	2	2	2
Fiabilidad test-retest	0	2	2
Fiabilidad entre observadores	NP	NP	NP
Sensibilidad al cambio	0	2	2
IG de la adaptación	55,5%	87,5%	87,5%

\* Modificada de referencia 18. IG: índice GRAQOL.

sonal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión); cada una de ellas tiene 3 ítems que definen sendos niveles de gravedad. En la segunda, el sujeto califica su estado de salud mediante una escala visual analógica de 20 mm

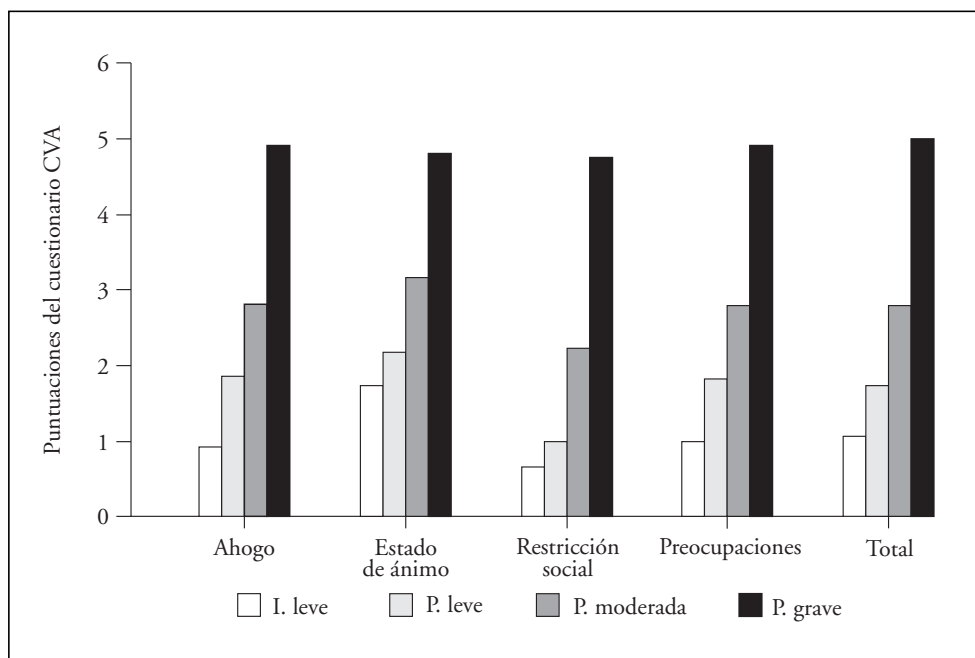
cuyos extremos son 0 y 100 (peor y mejor salud imaginable, respectivamente). La tercera parte permite obtener valores individuales de preferencia por los estados definidos por el sistema descriptivo del *EuroQol* (*índice EuroQol*). El cuestionario está diseñado para ser autoadministrado, pero dada su complejidad se aconseja que el pase se lleve a cabo en presencia de personal entrenado<sup>60</sup>.

## EL CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA EN EL ASMA. CARACTERÍSTICAS Y APLICACIÓN

Desde hace algunos años nuestro grupo ha venido trabajando con el cuestionario *Calidad de Vida en el Asma* (CVA)<sup>40</sup>. Diseñado inicialmente por Marks, Dunn y Woolcock<sup>47</sup>, el CVA es un instrumento específico para esta enfermedad, aplicable a población adulta y autoadministrado (tiempo de pase no superior a los 12 minutos). Está constituido por 20 frases que el sujeto debe calificar, según su grado de acuerdo, en una escala Likert de 5 pasos (0: nada; 4: muy a menudo), haciendo referencia a las últimas 4 semanas. Los ítems se agrupan en 4 subescalas que recogen sendos aspectos de la CVRS (*sensación de abogo, estado de ánimo, restricción social y preocupaciones*). Las puntuaciones de cada subescala se obtienen sumando la calificación de cada ítem incluido en el mismo; la suma resultante se divide por el número de ítems y se multiplica por 2,5. El mismo procedimiento se sigue para obtener la puntuación total de la escala. El resultado es que el rango posible de puntuaciones oscila entre 0 y 10, siendo las puntuaciones bajas las que indican una buena CVRS<sup>40</sup>.

Al igual que sucede con el formato original<sup>47</sup>, la versión española posee una consistencia interna excelente (valores  $\alpha$  de Cronbach entre 0,8 y 0,91) y una repetibilidad a corto (una semana) y a largo plazo (6 meses) muy aceptable<sup>61, 62</sup>. Su validez de contenido resulta también adecuada como lo demuestra el correspondiente análisis factorial (componentes principales, rotación *varimax*): 4 factores, con una varianza explicada total del 70%, que se ajustan bastante bien con la estructura y diseño del cuestionario<sup>47, 61</sup>. Asimismo, las puntuaciones del CVA varían entre los sujetos en función de la gravedad del asma (**fig. 3**) y presentan una serie de correlaciones significativas con diversas variables clínicas, demográficas (**tabla 4**) y psicológicas<sup>61, 63</sup>.

Una observación a destacar es que cuando el cuestionario se administra a un gran número de enfermos, es posible entonces detectar diferencias en la CVRS dependiendo de la edad y el género. En efecto, la CVRS parece ser peor en los individuos de mayor edad y en las asmáticas<sup>61</sup>. No obstante, esta última circunstancia sólo se aprecia en el grupo de pacientes afectas de asma intermitente leve<sup>64</sup>. No es fácil de explicar el hallazgo que, por otro lado, ha sido comunicado también por Bousquet et al utilizando la escala genérica SF-36<sup>65</sup>. Una posibilidad



**Figura 3.** Variaciones en la puntuación del cuestionario Calidad de Vida en el Asma (CVA) (total y subescalas) en función de la gravedad del asma (I: intermitente; P: persistente). Modificada de referencia 61.

sería que la peor CVRS de las asmáticas estuviera motivada por la existencia en ellas de una mayor tasa de problemas psicológicos. De hecho, analizadas globalmente, las puntuaciones de ansiedad (cuestionario STAI-T) y depresión (inven-

**TABLA 4**  
**Correlaciones Spearman entre las puntuales del cuestionario CVA y algunos datos clínicos en 294 asmáticos adultos**

	Puntuaciones del CVA				
	Ahogo	Estado de ánimo	Restricción social	Preocupaciones	Puntuación total
Edad	0,23*	0,33*	0,23*	0,30*	0,31*
Duración del asma	0,01	0,06	0,21**	0,13***	0,12**
Disnea	0,68*	0,43*	0,54*	0,49*	0,63*
FEV <sub>1</sub> (%)	-0,19**	-0,20**	-0,14***	-0,18**	-0,17***
Tasa de hospitalizaciones	-0,03	-0,13***	0,13***	0,15***	0,04

\* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05. Modificada de referencia 61.

tario de depresión de Beck) son más altas en las asmáticas que en los asmáticos<sup>64</sup>. Sin embargo, cuando se estratifican a los y las pacientes de acuerdo con la gravedad de su enfermedad respiratoria, las diferencias de puntuaciones en el STAI-T y el inventario de Beck se mantienen, salvo para el asma persistente grave<sup>64</sup>. Todo ello nos conduce a postular que las diferencias en CVRS entre géneros son independientes del asma y que las mujeres con asma leve tienen una peor CVRS por otros condicionantes, probablemente de índole social. Además, resulta relevante constatar que cuando el asma es persistentemente grave, las mujeres no tienen ni peor CVRS ni más ansiedad o depresión que los hombres. Sea cual fuere la justificación, lo que sí parece desprenderse de estos datos es que si pretendemos establecer algún tipo de comparaciones en CVRS entre grupos de pacientes hay que realizar los correspondientes ajustes de puntuaciones teniendo en cuenta la variable género y la variable edad.

Otra cuestión especialmente importante era determinar hasta qué punto el cuestionario CVA es sensible a los cambios. A fin de aclarar este punto nosotros estudiamos a 294 asmáticos adultos de ambos sexos en situación estable y diferentes niveles de gravedad. Todos ellos, y tras completar el CVA, fueron remitidos a su neumólogo de área para control periódico. Seis meses después se volvió a contactar con los pacientes con el propósito de realizar una visita adicional en nuestras consultas externas; 180 atendieron la llamada y rellenaron de nuevo el CVA. En ese momento, la intensidad del asma no había experimentado cambios en el 32% de los sujetos, el 48% estaba mejor y el 20% restante cumplía criterios de deterioro. Las puntuaciones del CVA en ese segundo pase no cambiaron significativamente respecto al control inicial en los pacientes estables, mientras que los asmáticos que se encontraban mejor o peor presentaban asimismo cambios significativos del CVA y en la dirección esperada (tabla 5)<sup>61</sup>. Estos resultados indican en definitiva que el cuestionario es capaz de detectar modificaciones en la gravedad del asma y, por tanto, puede resultar un instrumento eficiente cuando en el ámbito de la CVRS se pretende investigar los efectos del tratamiento<sup>66</sup> o de otras intervenciones realizadas sobre estos pacientes.

En el asma como en cualquier otra patología crónica la CVRS es ya algo más que una etiqueta de moda y su importancia como medida del resultado sanitario está fuera de discusión. Existen buenos instrumentos capaces de evaluar esta faceta subjetiva de la morbilidad y la literatura actual sigue recogiendo nuevos avances en este terreno<sup>67, 68</sup>. Los clínicos deberíamos hacer un esfuerzo adicional para incluir las herramientas de CVRS en nuestra práctica diaria si queremos conocer mejor la gravedad real del asma. Con ellas, y como se ha dicho en otra ocasión<sup>8</sup>, no se pretende sustituir a ninguno de los parámetros objetivos y cuantitativos que el médico utiliza habitualmente. Lo que se busca es complementarlos

**TABLA 5**  
**Capacidad del cuestionario CVA para detectar cambios en la gravedad del asma durante un período de seguimiento de 6 meses**

	Cambios en la primera y segunda visita <sup>a</sup>			Índice de respuesta	
	Pacientes estables (n = 57)	Pacientes con mejoría (n = 87)	Pacientes con deterioro (n = 36)	Mejoría	Deterioro
Ahogo	0,03 (1,09)	1,03 (1,06) <sup>b</sup>	-1,20 (1,49) <sup>c</sup>	0,94	-1,10
Estado de ánimo	0,39 (1,56)	0,93 (1,30) <sup>d</sup>	-1,45 (1,87) <sup>c</sup>	0,59	-0,92
Restricción social	-0,18 (1,02)	1,03 (1,79) <sup>d</sup>	-0,83 (0,99) <sup>c</sup>	1,01	-0,81
Preocupaciones	0,04 (1,09)	1,06 (1,50) <sup>d</sup>	-0,83 (1,39) <sup>e</sup>	0,97	-0,76
Puntuación total	0,05 (0,81)	1,02 (1,07) <sup>b</sup>	-1,13 (1,09) <sup>d</sup>	1,23	-1,39

<sup>a</sup> Cambio medio en las puntuaciones (DE); <sup>b</sup> p < 0,0001; <sup>c</sup> p < 0,01; <sup>d</sup> p < 0,001; <sup>e</sup> p < 0,05. Modificada de referencia 61.

y aportar una perspectiva del proceso, las pérdidas intangibles, que se escapa a los métodos tradicionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katschnig H. Utilidad del concepto de calidad de vida en psiquiatría. En: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. Calidad de vida en los trastornos mentales (ed esp). Barcelona: Masson, 2000; 3-15.
2. Elkinon J. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64:711-714.
3. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118:622-629.
4. Ortún Rubio V. Clínica y gestión. *Med Clín (Barc)* 1995; 104:298-300.
5. Schipper H, Clinch JJ, Olweny CLM. Quality of life studies: definitions and conceptual issues. En: Spilker B, ed. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. New York: Lippincott-Raven Press, 1996:11-23.
6. Perpiñá Tordera M, Belloch Fuster A. Asma y calidad de vida: premisas y realidades. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Actualizaciones SEPAR. Barcelona: Prous, 1995; 1:173-186.
7. Albrecht GL, Fitzpatrick R. A sociological perspective on health-related quality of life research. En: Albrecht GL, Fitzpatrick R, eds. Advances in medical sociology. Quality of life in health care. Greenwich: Jai Press, 1994; 5:1-21.
8. Perpiñá Tordera M. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos sobre asma. En: Picado C, Prieto L, eds. El ensayo clínico en el asma. Madrid: Ergón, SA, 1998; 117-129.

9. Deyo R, Carter W. Strategies for improving and expanding the application of health status measures in clinical setting. *Med Care* 1992;MS176-MS186.
10. Gotay CC, Korn EL, McCabe MS, Moore TD, Cheson BD. Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:575-579.
11. Quality of life and clinical trials. *Lancet* 1995; 346:1-2.
12. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission en patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67-71.
13. Fan VS, Curtis JR, Tu SP, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of hospitalization and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the impact of quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A220.
14. Sodergren SC, Hyland ME. What are the positive consequences of illness? *Psychol and Health* 2000; 15:85-97.
15. Perpiñá Tordera M. Asma: impacto en la calidad de vida relacionada con la salud. En: Perpiñá M, ed. *Asma. Lo esencial*. Barcelona: MRA, SL, 1997:287-304.
16. Testa MA, Simonsson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334:835-840.
17. Badía X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:550-556.
18. Perpiñá Tordera M, Sanjuás Benito C. Estudio de la calidad de vida relacionada con la salud. En: Perpiñá Tordera M, Picado Vallés, eds. *Manual de técnicas y procedimientos en asma*. Barcelona: Prous, 2000; 201-214.
19. Badía X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. *Guía de escalas de medición en español (2.ª ed)*. Barcelona: Edimac, 1999.
20. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
21. Rutten-van Mölken MPMH, Van Doorslaer EKA, Jansen MCC, Van Essen-Zandvliet EE, Rutten FFH. Cost effectiveness of inhaled corticosteroid plus bronchodilator therapy versus bronchodilator monotherapy in children with asthma. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:257-270.
22. Rutten-van Mölken MPMH, Clusters F, Van Doorslaer EKA, Jansen CC, Hewman L, Maessen FP, et al. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur Respir J* 1995; 8:888-898.
23. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud (ed esp)*. Madrid: Díaz de Santos, 1991.
24. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures. Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 12:1.417-1.432.
25. Acquadro C, Jambon B, Ellis D, Marquis P. Language and translation issues. En: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. New York: Lippincott-Raven Press, 1996:575-585.

26. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures. A general approach with illustration to the health utilities index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999; 15:141-155.
27. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ* 1998; 316:690-693.
28. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318:1.728-1.733
29. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinical useful measure of treatment effects. *Br Med J* 1995; 310:452-454.
30. Martín Fernández J, Martínez Marcos M, Cantero García P. El número de pacientes que será necesario tratar: una herramienta de interés para el clínico. *Med Clín (Barc)* 1999; 112:156-157.
31. Chatellier G, Zapletal E, Leamitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinical useful nomogram in its proper context. *Br Med J* 1996; 312: 426-429.
32. Juniper EF. The value of quality of life in asthma. *Eur Respir Rev* 1997; 49:333-337.
33. Juniper EF. Quality of life questionnaires: does statistically significant= clinically important? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:16-17.
34. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guayatt GH, Boulet LP, Hankioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Crit Care Med* 1995; 151:66-70.
35. Juniper EF. Health-related quality of life. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1.487-1.498.
36. Badía X, Alonso J. Adaptación de una medida de la disfunción relacionada con la enfermedad: la versión española del *Sickness Impact Profile*. *Med Clín (Barc)* 1994; 102:90-95.
37. Alonso J, Antó JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health* 1990; 80:704-708.
38. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clín (Barc)* 1995; 104:771-776.
39. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9:1.160-1.166.
40. Perpiñá M, Belloch A, Pascual LM, De Diego A, Compte L. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española: *Arch Bronconeumol* 1995; 35:211-218.
41. Sanjuás C, Alonso J, Sanchis J, Casan P, Broquetas MJ, Ferrie PJ, et al. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la versión española del *Asthma Quality of Life Questionnaire*. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:219-226.
42. Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19:787-805.

43. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34:281-286.
44. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-items short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30:473-483.
45. Jones P, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1.321-1.327.
46. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: Development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47:76-83.
47. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:461-472.
48. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:35-46.
49. Tauler E, Grau G, González A, Figueras G, Vall O, Alonso J. Validación de la versión española del *Paediatric Asthma Quality of life Questionnaire* (PAQLQ): cuestionario de calidad de vida en niños con asma. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia. Sevilla, mayo 1999.
50. Eisen M, Ware JE Jr, Donald CA, Brook RH. Measuring components of children's health status. *Med Care* 1979; 17:902-921.
51. Stein RE, Jessop DJ. Functional status II(R): a measure of child health status. *Med Care* 1990; 28:1.041-1.055.
52. Perrin EC, Stein RE, Drotar D. Cautions in using the Child Behaviour Checklist: observations based on research about children with a chronic illness. *J Pediatr Psychol* 1991; 16:411-421.
53. Granleese J, Joseph S. Reliability of the Harter Self-Perception Profile for Children and predictors of global self-worth. *J Genet Psychol* 1994; 155:487-492.
54. Stein RE, Reissman CK. The development of an impact on family scale: preliminary findings. *Med Care* 1980; 18:465-472.
55. Creer TL, Wigal JK, Kotses H, Hatala JC, McConnaughty K, Winder JA. A Life activities questionnaire for childhood asthma. *J Asthma* 1993; 30:467-473.
56. French DJ, Christie MJ, Sowden AJ. The reproducibility of the childhood asthma questionnaires: measures of quality of life for children with asthma aged 4-16 years. *Qual Life Res* 1994; 3:215-224.
57. Usher Wood TP, Scrimgeour A, Barber JH. Questionnaire to measure perceived symptoms and disability in asthma. *Arch Dis Child* 1990; 65:779-781.
58. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend. Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:27-34.
59. Brooks R, with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37:53-72.
60. Badía X, Roset M, Monserrat S, et al. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clín (Barc)* 1999; 112 (suppl 1):79-85.

61. Perpiñá M, Belloch A, Marks GB, Martínez-Moragón E, Pascual LM, Compte L. Assessment of the reliability, validity, and responsiveness of a spanish asthma quality of life questionnaire. *J Asthma* 1998; 35:513-521.
62. Perpiñá M, Martínez Moragón E, Belloch A, De Diego A, Compte L. Repetibilidad a largo plazo de la versión española del cuestionario de calidad de vida en el asma. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (suppl 2):59.
63. Martínez Moragón E, Perpiñá M, De Diego A, Belloch A, Martínez M, León M, Compte L. Psychological disorders in asthmatic subjects. Analysis of predictive factors. *Eur Respir J* 1998; 12 (suppl 28):329s.
64. Martínez Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, De Diego A, Martínez Francés ME. Diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) entre asmáticos y asmáticas. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (suppl 2):77.
65. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, et al. Quality of life in asthma: I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149:371-375.
66. Perpiñá M, Duce F, Burgos A, Garrido J, Moreno E. Effect of treatment with formoterol on indicators of ventilatory function and their relationship to quality of life in patients with asthma under daily practice conditions. *Current Therap Res* 1999; 60: 207-219.
67. Barley EA, Quirk FH, Jones PW. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument. *Respir Med* 1998; 92: 1.207-1.214.
68. Juniper EF, Buist SA, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115:1.265-1.270.

# LA MONITORIZACIÓN COMO GUÍA DEL TRATAMIENTO DEL ASMA

José Belda Ramírez y Joaquín Sanchís Aldas

## RESUMEN

La monitorización de las enfermedades crónicas es una actividad importante de la práctica clínica. En este artículo se entiende por monitorización el seguimiento de la respuesta al tratamiento basado en datos objetivos. De dicha observación se toman decisiones terapéuticas que pueden ser relevantes para el pronóstico a corto, medio o largo plazo de los pacientes. La monitorización se basa en la identificación de cambios en ciertas variables. La experiencia enseña que el cambio (generalmente su deterioro) supone una situación de riesgo y un posible efecto no deseado para el paciente. Habitualmente, las variables elegidas representan características propias de la enfermedad, que deben cumplir la premisa de ser fáciles de obtener y poder repetirse en futuras visitas. Sobre ellas aplicaríamos los conocimientos derivados de esa experiencia que idealmente se basaría en las pruebas científicas disponibles, aunque en muchos casos se deriva de nuestra propia práctica clínica, basada en la observación de unos cuantos casos no contrastados.

La monitorización es especialmente importante en una enfermedad de curso paroxístico como el asma bronquial. La alternancia de crisis y períodos casi asintomáticos hace que el clínico intente evitar la aparición de nuevas crisis a partir de datos obtenidos en fase estable. La dificultad viene determinada por el hecho de que en el momento de estabilidad la expresión de la enfermedad suele ser mínima y todo parece normal. En estos casos se hace necesario disponer de datos sobre los procesos patológicos subyacentes de la enfermedad.

Las estrategias basadas en la monitorización cuidadosa de la inflamación y dirigidas a casos seleccionados proponen variaciones controladas en la dosis de esteroides inhalados en vez de aplicar un incremento indiscriminado en la dosis o, todo lo contrario, insuficiente. Esta actitud terapéutica puede tener éxito cuando se ajusta a las necesidades de un individuo en particular y se basa en el control de su inflamación.

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria de la mucosa bronquial acompañada de variabilidad del flujo aéreo y de hiperrespuesta bronquial. Los síntomas

surgen de la combinación de estos 3 fenómenos. El tratamiento debe dirigirse a controlar estas manifestaciones y, sobre todo, a la inflamación subyacente. En este capítulo revisaremos las pruebas disponibles hoy día para monitorizar la enfermedad con variables derivadas de esos 3 fenómenos, así como a partir de los síntomas percibidos como la forma más sencilla de evaluar el curso de la enfermedad y, en consecuencia, de tratarla.

El último decenio ha sido testigo de la proliferación de guías de manejo y planes de autocontrol<sup>1-3</sup>. Muchas de estas guías y planes no están, sin embargo, basados en los resultados de estudios previos, sino en la opinión de expertos, con las limitaciones que tal hecho conlleva<sup>4</sup>. Así, cuando se comparan algunos de los documentos más citados en relación con los planes de tratamiento escalonado y los de autocontrol, basados en el registro del flujo espiratorio máximo (FEM), se aprecia que sólo coinciden en el tipo de fármacos recomendados, pero difieren en la clasificación de la gravedad, en las recomendaciones sobre cuándo usar cada fármaco, cuál es la mejor estrategia para aumentar su dosis o cuál es la máxima dosis a utilizar<sup>5</sup>. Los estudios disponibles no permiten determinar cuál es el programa más importante o de mejor coste-eficacia. Por ello hay numerosas revisiones y editoriales<sup>6-8</sup> sobre la monitorización de la enfermedad, en las que se destaca un método u otro, según el autor.

## **EL USO DE LOS SÍNTOMAS PARA APLICAR EL TRATAMIENTO ADECUADO**

Basarse en los síntomas que presenta el paciente como guía para aplicar un tratamiento, no sólo tiene el peso aplastante de la lógica, sino que, además, es la manera más evidente para los enfermos y, por tanto, facilitará su aplicación. En su forma más simple bastaría con preguntarle al enfermo si ha mejorado o no, pero la diferente percepción de los síntomas entre pacientes y la dificultad de objetivar los distintos grados de intensidad han llevado al uso de métodos alternativos, como son las escalas de síntomas, el impacto sobre la actividad habitual, el número de inhalaciones de medicación de rescate, el número de días libres de enfermedad o su recíproco, etc. Más complejos resultan los cuestionarios para valorar los efectos de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente asmático, aunque también cuantifican aspectos tan importantes como la forma en que el paciente vive la enfermedad y cómo ésta repercute sobre su vida<sup>9,10</sup>. La eficacia de estos índices para valorar el efecto del tratamiento no ha sido suficientemente contrastada de forma específica. Pese a ello, son de uso común en investigación clínica.

Los datos disponibles muestran que la percepción de los síntomas en el asma es, cuanto menos, muy inexacta<sup>11,12</sup>. Los pacientes asmáticos acostumbran a per-

cibir pobremente sus síntomas o, todo lo contrario, los perciben en exceso cuando se analiza la intensidad de los síntomas en relación con la limitación al flujo aéreo. Básicamente, la disnea se debe generalmente al aumento del trabajo respiratorio o al deterioro del intercambio gaseoso. Sin embargo, estas alteraciones y la gravedad del asma están inconsistentemente relacionados con los síntomas del paciente, posiblemente debido a influencias psicológicas<sup>11</sup>. Además, la percepción de la disnea en pacientes asmáticos varía ampliamente en el curso de su enfermedad, tanto intra como interindividuos<sup>12</sup>. Esta variabilidad tiende a ser dependiente de la edad. Los pacientes mayores demuestran percibir menos que los jóvenes, incluso en casos de obstrucción intensa. Las implicaciones que todo esto tiene en el manejo objetivo del asma por parte del médico son evidentes: los pacientes con pobre percepción de sus síntomas suelen presentar mayor riesgo de ataques asmáticos graves o de riesgo vital. Por el contrario, un número menor de asmáticos percibe dramáticamente pequeños cambios en su obstrucción, incluso en ausencia de obstrucción detectable. Estos pacientes se beneficiarían del medidor de FEM debido a su efecto tranquilizador cuando no detecta obstrucción bronquial, evitándoles así el consumo excesivo de fármacos o de recursos sanitarios. Así pues, a pesar de ser una forma consagrada por el uso, la percepción de los síntomas por el enfermo o su médico no resulta suficientemente fiable como guía del tratamiento.

### **LA MONITORIZACIÓN DE LA LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO PARA APLICAR EL TRATAMIENTO ADECUADO**

Su uso viene recogido en las guías internacionales de manejo y control del asma aunque siempre combinado con la percepción de síntomas. La guía actual de referencia<sup>1</sup> para el manejo del asma recomienda que el asma persistente debe tratarse con 2 fármacos: corticoide inhalado de forma regular y un agonista  $\beta_2$  de corta duración a demanda. El tratamiento regular con agonistas  $\beta_2$  de efecto prolongado se reserva para aquellos casos en que el tratamiento con corticoide inhalado no mejora suficientemente los síntomas o la función pulmonar del enfermo. En la guía citada se recomienda iniciar el tratamiento de un nuevo caso de asma de acuerdo con su gravedad, comenzando con una dosis baja de corticoide inhalado y se va aumentando si los síntomas o la función pulmonar no mejoran. Sin embargo, muchos clínicos y otras guías<sup>2</sup> prefieren una estrategia diferente, que comenzaría con una dosis alta de esteroide inhalado o incluso una pauta corta de corticoide por vía oral, a reducir rápidamente una vez alcanzado el control. La superioridad de una u otra estrategia no está totalmente establecida y actualmente se tiende a dejar a criterio del clínico la decisión final como recomienda la guía española<sup>3</sup>.

Por lo dicho, el uso de mediciones seriadas de la obstrucción bronquial parecería ser el método de elección para monitorizar al paciente asmático. La espirometría es el método de referencia para medir el grado de obstrucción bronquial y es una medida simple de la gravedad e intensidad del proceso. Pero por su simplicidad y coste, para el control diario de la evolución del enfermo es preferible el FEM, aunque la interpretación de los datos recogidos con el registro de dicho flujo no es tan sencilla e inequívoca como se podría suponer<sup>13</sup>. Posiblemente los datos más utilizados sean el FEM matutino y la variabilidad diurna del FEM. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la clave del éxito en el control de la enfermedad en adultos no es tanto el uso regular del medidor de FEM como los denominados «planes de autocontrol» de la enfermedad. Estos planes deben incluir instrucciones por escrito que permitan a los pacientes ajustar su medicación basándose en las mediciones del FEM o en los síntomas, sin que parezca haber ventaja en la utilización de uno u otro; lo importante es tener un plan de acción para el autocontrol<sup>14, 15</sup>.

A pesar de los inconvenientes mencionados, esta forma de monitorizar la enfermedad es el método de elección en la inmensa mayoría de los pacientes con asma bronquial para guiar el tratamiento. No obstante, el valor real de la monitorización del FEM y de los síntomas para guiar el tratamiento de pacientes asmáticos no ha sido bien establecido. Más aún, se puede cuestionar si la estrategia de tratamiento basada solamente en optimizar los síntomas y la función pulmonar lleva realmente a un control del asma en cada individuo, ya que la hiperreactividad bronquial y la inflamación de las vías respiratorias pueden persistir. Dos hechos soportan esta afirmación: uno, la identificación de pacientes en los que persiste la inflamación<sup>16</sup> o la hiperreactividad bronquial<sup>17</sup> aun en ausencia de síntomas o de obstrucción bronquial<sup>18, 19</sup>, y otro, la demostración de que su persistencia no es inocua, sino que supone la aparición de exacerbaciones, un peor pronóstico y, posiblemente, la aparición de obstrucción «fija» a largo plazo<sup>20</sup>.

## **LA VALORACIÓN DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL PARA APLICAR EL TRATAMIENTO ADECUADO**

La hiperrespuesta bronquial (HRB) se asocia con la presencia de síntomas asmáticos<sup>21</sup>, la presencia y grado de limitación variable del flujo aéreo<sup>22</sup>, la variación diurna del FEM<sup>23</sup> y las necesidades de tratamiento<sup>24</sup>. La asociación entre HRB e inflamación de vías respiratorias ha permitido postular su uso como guía para tratar el asma<sup>19, 25</sup>. Aunque la idea no es nueva<sup>26, 27</sup>, los trabajos que demuestran dicha utilidad si son muy recientes<sup>28, 29</sup>.

La reducción de la HRB, añadida a la optimización de los síntomas y la función pulmonar, disminuye la inflamación de las vías respiratorias en comparación con la estrategia propugnada por las guías internacionales<sup>1</sup> y conduce a un

mejor control del asma a largo plazo. Dicha reducción de la HRB se consigue con incrementos progresivos en las dosis de corticoides inhalados. Según Sont et al<sup>28</sup>, una HRB con PC<sub>20</sub> a la metacolina de más de 4 mg/ml se considera controlada y no requeriría tratamiento corticoideo; entre 1 y 4 mg/ml requeriría una dosis de 400 µg/día de budesonida; entre 0,25 y 1 mg/ml, una dosis de 800 µg/día; PC<sub>20</sub> inferiores a 0,25 requerirían una dosis de 1.600 µg/día y, quizá una tanda corta de corticoides orales como prednisona 30 mg/día, reduciendo a la mitad cada 2 días<sup>28</sup>. Con esta estrategia se reduce a la larga la necesidad de corticoides (unos 400 µg/día), el número de exacerbaciones (un 20% menos de pacientes exacerbados en 2 años), mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) (unos 200 ml tras 6 a 9 meses), se reduce el espesor de la capa reticular subepitelial (de 8,6 a unos 7 µm) y se logra una disminución del infiltrado celular (aunque similar al de la estrategia de tratamiento de las guías internacionales)<sup>28</sup>.

Por otra parte, la reducción guiada de la dosis de corticoides se basaría en la presencia o no de una meseta en la curva dosis/respuesta de PC<sub>20</sub> metacolina. Los pacientes que presentan dicha meseta tolerarían una reducción a una dosis mínima de corticoides inhalados (budesonida 400 µg/día), que no tolerarían los pacientes sin dicha meseta<sup>29</sup>. La aplicación de la valoración de la respuesta a la metacolina para el tratamiento con las estrategias mencionadas se basa por ahora en sólo 2 publicaciones que engloban un total de 121 asmáticos. Su relativa novedad hace que todavía no se haya incluido en las guías de manejo del asma. Adicionalmente se mantiene vigente la cuestión de a qué pacientes se debería aplicar esta estrategia, pues su uso indiscriminado sería excesivamente costoso. Los pacientes con asma de difícil control y asma grave persistente parecen los candidatos idóneos, aunque no hay prueba que lo soporte.

Como valor añadido se ha sugerido que la hiperreactividad bronquial proveería información pronóstica sobre el control del asma porque podría servir como un marcador indirecto no invasivo de la inflamación de las vías aéreas cuando se añade a las guías de tratamiento del asma<sup>30</sup>.

## **EL USO DE MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN PARA APLICAR EL TRATAMIENTO ADECUADO**

La teoría dominante en la actualidad sobre la patogenia del asma implica a la inflamación bronquial como el mecanismo principal que produciría directa o indirectamente la aparición de las otras manifestaciones: limitación variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial y, finalmente, los síntomas. Por tanto, si tuviésemos la posibilidad de medir directamente dicha inflamación, al menos en teoría, su monitorización sería el mejor procedimiento para controlar la enfermedad y aplicar el tratamiento adecuado en cada momento.

La aparición de nuevos métodos no invasivos que se pueden repetir en el tiempo, como el esputo inducido y la determinación de gases exhalados, ha abierto el camino a estrategias basadas en marcadores de la inflamación para ajustar el tratamiento de los pacientes asmáticos. El coste y la complejidad que suelen asociarse a estas técnicas implican que su uso no pueda ser indiscriminado, de forma similar a lo que se apuntaba para la HRB.

El óxido nítrico (NO) es el marcador de la inflamación más estudiado entre los gases exhalados. Aunque identificado inicialmente como contaminante ambiental, el NO es un importante mediador inflamatorio con un amplio espectro de acción. Esta molécula se originaría a partir de la metabolización del aminoácido L-arginina al convertirse en L-citrulina por acción de la enzima NO-sintetasa. En una de sus isoformas, la NO-sintetasa puede ser inducida para producir grandes cantidades de NO. Dicho mecanismo explicaría las elevadas cantidades de NO que se encuentran en el aire exhalado de pacientes asmáticos<sup>31-33</sup>. Esta enzima puede ser inhibida por los corticoides y debido a esto la concentración de NO en aire exhalado decrece después del tratamiento con corticoides, un efecto que puede utilizarse para monitorizar la cumplimentación y adhesión de los pacientes asmáticos al tratamiento<sup>34-38</sup> y, quizá, también en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>39</sup>. Aunque la determinación de NO requiere un equipo relativamente costoso, es absolutamente no invasiva, sin riesgo de broncoconstricción para paciente y el resultado es inmediato. Sin embargo, la comparación con la del esputo inducido parece indicar que sería un marcador menos específico que el recuento de eosinófilos<sup>37, 40</sup>.

El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales, a través del esputo inducido, puede ser de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con tos crónica, asma o limitación crónica al flujo aéreo<sup>41, 42</sup>. En estos procesos, la presencia de eosinofilia en esputo normalmente permitiría predecir una buena respuesta clínica al tratamiento corticoideo<sup>35, 43-49</sup>, mientras que su ausencia indicaría una resistencia a dicho tratamiento<sup>43, 49, 50</sup>. En pacientes con asma de difícil control ayuda a determinar si la dosis de corticoides es suficiente o a sugerir que el paciente no está cumpliendo con el tratamiento<sup>51</sup>. En pacientes con tos crónica que presentan eosinofilia en el esputo los esteroides inhalados son igualmente eficaces, aunque en algunos casos puede ser necesaria la prednisona<sup>52, 53</sup>. La tos crónica sin eosinofilia en esputo, no parece beneficiarse del tratamiento corticoideo<sup>54</sup>. La limitación crónica al flujo aéreo relacionada con tabaquismo está generalmente asociada con neutrofilia en esputo y no suele responder al tratamiento corticoideo<sup>55, 56</sup>. Aquellos pacientes que presentan eosinofilia en esputo serían los que sí responderían al tratamiento de corticoides con mejora de la disnea y marcadores de la inflamación, aunque no se ha comprobado que afecte al FEV<sub>1</sub><sup>57</sup>. Finalmente, los recuentos celulares en esputo también pueden ayudar a

identificar la necesidad de otras medicaciones. Por ejemplo, los agonistas  $\beta_2$  de larga duración mejoran significativamente los síntomas y la función, pero no reducen la eosinofilia en el esputo, e incluso pueden enmascararla<sup>58</sup>. Sin embargo, cuando el paciente tiene un recuento celular normal y persisten los síntomas, los agonistas  $\beta_2$  de larga duración ayudarían a controlar la enfermedad. De igual forma, los antagonistas de los leucotrienos han demostrado una acción antiinflamatoria que puede comprobarse a través de esputo inducido<sup>59</sup> y podrían indicarse en caso de persistencia de la eosinofilia o de los síntomas, a pesar de dosis elevadas de corticoides.

Algunos marcadores solubles determinados en muestras de esputo o sangre podrían servir para monitorizar el tratamiento, y ha sido propuesto con mayor o menor éxito. La proteína catiónica del eosinófilo es el mejor documentado. Su nivel en diversas muestras se ha relacionado con los síntomas, la obstrucción, la intensidad de la inflamación, e incluso, el pronóstico de exacerbaciones. A pesar de ello, su valor para monitorizar el tratamiento antiinflamatorio es cuestionable debido a su irregular respuesta. Quizás sea útil determinarla en sangre y en pacientes con dificultad para realizar las técnicas antes descritas.

En conclusión, las estrategias clásicas parecen insuficientes para controlar la cronicidad de la inflamación subyacente, muchas veces asintomática<sup>60</sup>. Estas anormalidades pueden llevar al denominado remodelado de la vía respiratoria, lo que puede suponer un empeoramiento a largo plazo del pronóstico del asma. Las nuevas estrategias basadas en la monitorización cuidadosa de la inflamación y dirigidas a casos seleccionados proponen variaciones controladas en la dosis de esteroides inhalados en vez de aplicar un incremento indiscriminado en la dosis o, todo lo contrario, insuficiente. Esta estrategia puede tener éxito cuando se ajusta a las necesidades de un individuo en particular y se basa en el control de su inflamación. En un futuro cercano los estudios longitudinales determinarán qué parámetros son potencialmente los más útiles para el control del paciente con asma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report, 1995; publication n.º 95-3.695.
2. The British Guidelines on Asthma Management 1995 Review and position statement. *Thorax* 1997; 52 (suppl 1):S1-S21.
3. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:394-399.
4. Sackett DL. The sins of expertness and a proposal for redemption. *B Med J* 2000; 320:1.283.

5. Meijer RJ, Kerstjens HA, Postma DS. Comparison of guidelines and self-management plans in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10 (5):1.163-1.172.
6. Dahl R, Martinati LC, Boner AL. Monitoring of bronchial asthma. *Respir Med* 1997; 91:581-586.
7. Magnussen H, Hargreave FE. Noninvasive monitoring of airway inflammation. *Eur Respir J* 2000; 16:1-2.
8. Gibson PG. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:17-26.
9. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes PJ, Bauer CA, et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur Respir J* 1999; 14: 1.038-1.043.
10. Perpiña M, Belloch A, Marks GB, Martínez-Moragón E, Pascual LM, Compte L. Assessment of the reliability, validity, and responsiveness of a Spanish Asthma Quality of Life questionnaire. *J Asthma* 1998; 35:513-521.
11. Rietveld S. Symptom perception in asthma: a multidisciplinary review. *J Asthma* 1998; 35:137-146.
12. White P, Atherton A. Patients' perception of their asthma. Accuracy of perception still unclear. *BMJ* 1993; 307:1.209.
13. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1.320-1.325.
14. Turner MO, Taylor D, Bennett R, Fitzgerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:540-546.
15. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001117.
16. Van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 953-957.
17. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6:1.249-1.256.
18. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994; 105:1.024-1.031.
19. Sont JK, Van Krieken JHJM, Evertse CE, Hooijer R, Willems LNA, Sterk PJ. The relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsies and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax* 1996; 51:496-502.
20. Sears MR. Consequences of long term inflammation. The natural history of asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:315-329.

21. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two population of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17:271-281.
22. Hargreave FE, Ryan G, Thompson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF. Bronchial responsiveness to histamine: measurement and clinical significance. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (suppl 21):79-88.
23. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37:423-429.
24. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36:575-579.
25. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:661-674.
26. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy* 1988; 18:165-176.
27. Woolcock AJ, Jenkins CR. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. *Med Clin North Am* 1990; 74:753-765.
28. Sont JK, Luuk NA, Willems LNA, Bel EH, Krieken JHJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1.043-1.051.
29. Prieto L, Gutiérrez V, Morales C. Maximal response plateau to methacholine as a reliable index for reducing inhaled budesonide in moderate asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1.236-1.244.
30. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999; 54 (suppl 49):68-73.
31. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1.368-1.370.
32. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-135.
33. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, Barnes PJ. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998; 53:1.030-1.034.
34. Van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54:403-408.
35. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54:108-114.

36. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1.532-1.539.
37. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:64-72.
38. Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med* 2000; 108:269-275.
39. Agusti AG, Villaverde JM, Togores B, Bosch M. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14:523-528.
40. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:638-644.
41. Magnussen H, Hargreave FE. Noninvasive monitoring of airway inflammation. *Eur Respir J* 2000; 16:1-2.
42. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16:150-158.
43. Brown RM. Treatment of chronic asthma with prednisone: significance of eosinophils in sputum. *Lancet* 1958; ii:1.245-1.247.
44. Wong HH, Fahy W. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 155:299-303.
45. Hargreave FE. Induced sputum and response to glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:S102-S105.
46. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:861-869.
47. Fahy JV, Boushey HA. Effect of low dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11:1.240-1.247.
48. Turner MO, Jonhston PR, Pizzichini E, Pizzichini MMM, Hussack PA, Hargreave FE. Antiinflammatory effects of salmeterol compared with beclomethasone in eosinophilic mild exacerbations of asthma: a randomized, placebo controlled trial. *Can Respir J* 1998; 54:108-114.
49. Pizzichini E, Clelland LJ, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1.501-1.508.
50. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999; 353:2.213-2.214.
51. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophilia count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:502-503.
52. Wong AG, Pavord I, Sears MR, Hargreave FE. A case for serial examination of sputum inflammatory cells. *Eur Respir J* 1996; 9:2.174-2.175.

53. Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:553-557.
54. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999; 6:323-330.
55. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am Respir J Crit Care Med* 1997; 155:449-453.
56. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticosteroids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:541-548.
57. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1-7.
58. McIvor Ra, Pizzichini E, Turner MO, Hussack PA, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:924-930.
59. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14:12-18.
60. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in controlled asthma after one year of follow-up. *Chest* 2001; 119:1.011-1.017.

# EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Pedro Martín Escribano

## RESUMEN

Los antiinflamatorios antiasmáticos son cromonas, antileucotrienos y corticosteroides. Los primeros tienen una excelente tolerancia; igualmente son bien tolerados los antileucotrienos, aunque no hay una definitiva solución al dilema de la causalidad en la asociación de estos medicamentos y el síndrome de Churg-Strauss.

Los corticosteroides de administración oral o parenteral han constituido un tratamiento muy eficaz en el asma, pero actualmente han sido reemplazados por los inhalados en la mayor parte de los casos, con lo que se han reducido extraordinariamente sus efectos adversos. La depresión adrenal es un buen marcador de la acción sistémica de los corticosteroides; durante el tratamiento no suele haber problemas clínicos, pero su supresión puede ocasionar insuficiencia adrenal aguda. Los corticosteroides sistémicos inducen osteoporosis, pero no hay evidencia de que lo hagan los inhalados a las dosis habituales; la talla adulta puede disminuir si ha habido tratamiento con corticosteroides sistémicos, pero no con los inhalados. Generalmente, los corticosteroides inhalados a las dosis medias habituales no producen efectos adversos en piel o sistema ocular. Los tratamientos agudos con dosis muy altas de corticosteroides pueden producir miopatía aguda grave y los tratamientos estables con dosis altas también pueden originar miopatía y síndrome de Cushing. No se ha demostrado que los corticosteroides sistémicos o inhalados supongan un riesgo cierto en embarazo y lactancia.

Es preciso evaluar adecuadamente los riesgos de efectos adversos, ajustar las dosis a los mínimos que mantengan bien controlado al paciente o usar otro tipo de medicación antiasmática o en el caso particular de la osteoporosis hacer prevención específica.

Muchos de los medicamentos usados en el tratamiento del asma tienen, de forma más o menos directa o indirecta, una acción antiinflamatoria, ya que o intervienen a algún nivel de la cascada patogénica del asma tratando de evitarla o se usan cuando la inflamación ya se ha desarrollado. No obstante, se consideran como más característicamente antiinflamatorios los grupos terapéuticos de cro-

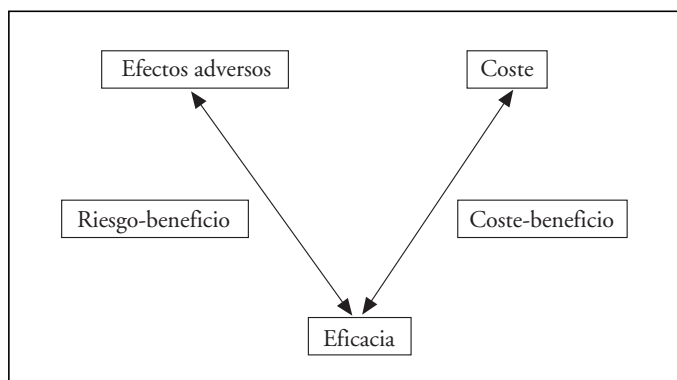
monas, inhibidores de los receptores de leucotrienos y corticosteroides, y a estos medicamentos se refiere este texto.

El uso clínico de las diferentes alternativas terapéuticas deberá ponderar, al menos, 3 factores: por un lado, la eficacia como antiinflamatorio; en segundo lugar sus efectos adversos, y finalmente, su precio. La relación de estos 2 últimos elementos con la eficacia determina los índices riesgo-beneficio<sup>1,2</sup> y coste-beneficio<sup>3,4</sup> (fig. 1). Este último aspecto, el coste de la medicación, es especialmente importante a la hora de incluir las novedades terapéuticas que la industria farmacéutica nos presenta ponderando su nuevo y más alto precio con las ventajas reales que aporta; la indudable mayor eficacia del nuevo medicamento puede ser, por este motivo, limitada por una menor cumplimentación en personas con recursos limitados; estos aspectos han sido bien estudiados pero con resultados en alguna medida opuestos, aunque predomina la información favorable al beneficio del uso de los nuevos fármacos<sup>3</sup>. Este trabajo se refiere a los aspectos de la primera relación, riesgo-beneficio, y fundamentalmente al riesgo de efectos adversos o complicaciones.

## CROMONAS

Cromoglicato disódico y nedocromil sódico han demostrado su utilidad en el control del asma leve o en la prevención del asma de esfuerzo. Aunque su mecanismo antiinflamatorio estaba inicialmente descrito en la estabilización de la membrana del mastocito, se ha demostrado que también actúa sobre otras células inflamatorias y terminaciones nerviosas, actuando sobre los canales del cloro. No se ha podido conseguir una actividad farmacológica suficiente con la administración oral.

Los efectos adversos con estos medicamentos son extraordinariamente escasos, por lo que se consideran como medicamentos muy seguros. En cuanto al



**Figura 1.** Relaciones entre eficacia, coste y efectos adversos.

cromoglicato disódico, la larga historia de su uso ha permitido acumular una serie de casos singulares, que describen síntomas poco importantes como leve molestia faríngea, afonía, sequedad de boca, tos, disnea y broncospasmo; menos frecuentemente náusea, vómito, eritema facial, urticaria, congestión nasal, quemazón uretral o disuria, y finalmente también se han descrito casos excepcionales de anafilaxia e infiltrados pulmonares con eosinofilia. El nedocromil también tiene escasísimos efectos adversos, siendo el más frecuente el del mal sabor de boca tras la inhalación; contrastando con esta evidencia, y a título de comparación con lo observado con el grupo de antileucotrienos, se ha estimado también una coincidencia o asociación, sin ninguna evidencia causal, y extremadamente baja, de su uso con la vasculitis de Churg-Strauss<sup>5</sup>. Ambos se pueden usar durante el embarazo y la lactancia.

## **INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE LOS LEUCOTRIENOS**

Los inhibidores de los receptores de leucotrienos suponen una nueva familia de agentes antiinflamatorios, que han demostrado su utilidad en el tratamiento del asma bronquial. Han sido comercializados los cisteinil-antileucotrienos, montelukast, pranlukast y zafirlukast, y en Estados Unidos un inhibidor de la 5 lipooxigenasa, zileuton.

Su demostrada eficacia, su disponibilidad por vía oral y los escasos efectos adversos observados hacen de este tratamiento un posible ahorrador o sustituto de los corticosteroides<sup>6</sup>. En los ensayos clínicos se han encontrado efectos adversos con frecuencia y gravedad semejantes en los sujetos en tratamiento y en los controles<sup>7</sup>: cefalea, congestión nasal, faringitis, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior; posteriormente se han ido describiendo casos con otros síntomas como edema, agitación dolor torácico, temblor, sequedad de boca, vértigo o artralgia, y manifestaciones alérgicas de anafilaxia, angioedema o urticaria. Se han descrito elevación de transaminasas con zileuton.

No obstante, el problema que más ha llamado la atención de los clínicos es una posible asociación causal con la vasculitis de Churg-Strauss: se han descrito casos de Churg-Strauss en pacientes con asma en tratamiento con zafirlukast<sup>8</sup>, pranlukast<sup>9</sup>, y montelukast<sup>10, 11</sup>; en otro caso en tratamiento con montelukast<sup>12</sup> se encontró eosinofilia pulmonar sin demostrar vasculitis; no se han descrito casos asociados al uso de zileuton. Inicialmente se consideró que la disminución o supresión de corticosteroides usados en asmáticos graves al sustituirlos por los antileucotrienos hacía evidente una enfermedad previa, mantenida silente con ellos<sup>8, 9</sup>; posteriormente se han descrito casos sin tratamiento previo con corticosteroides<sup>10, 11</sup>. La valoración de estos datos es actualmente difícil por varias ra-

zonas: por una parte, los casos publicados son escasos, dentro de un empleo, ya muy amplio, de este tipo de medicamentos hasta julio de 1999, 2 millones de pacientes en todo el mundo han usado montelukast<sup>7</sup>, y así, la incidencia de este tipo de asociación sería inferior a la observada espontáneamente para esta enfermedad<sup>8</sup>. Por otra parte, la incidencia de Churg-Strauss ha sido observada en otras enfermedades o tratamientos, e incluso en asmáticos tratados con corticosteroides<sup>13-15</sup>; se estima<sup>5</sup> que la incidencia de Churg-Strauss en pacientes tratados con salmeterol es de 43 por millón de asmáticos y por año, mientras que estas cifras son 62 para los tratados con nedocromil, y para los tratados con zafirlukast entre 44 y 118, respectivamente. Finalmente, la aparición de Churg-Strauss se ha asociado al uso de eritromicina, roxitromicina, azitromicina, carbamacepina y sustitución estrogénica<sup>5</sup>. Por el momento no hay un juicio definitivo sobre esta presunta asociación causal y se debe mantener la vigilancia en cada paciente por si aparecen intensa eosinofilia, infiltrados pulmonares u otros signos de vasculitis.

## CORTICOSTEROIDES

La acción general de los corticosteroides ha sido ampliamente descrita tanto desde un punto de vista clínico como molecular<sup>1, 16, 17</sup>. Su uso, en inhalación, en todas las formas de asma permanente, se ha generalizado, considerándose como el mejor tratamiento actual para el control de la inflamación bronquial de esta enfermedad, con alta eficacia y con escasos efectos secundarios; su eficacia ha disminuido drásticamente el uso de los corticosteroides sistémicos, de administración parenteral u oral, y consecuentemente sus efectos adversos; el impacto del uso de los corticosteroides sistémicos en el manejo del asma fue extraordinario en términos de calidad de vida y de mortalidad, y también lo fue su sustitución por los inhalados.

El papel de los corticosteroides inhalados (CI) en los consensos más difundidos<sup>18-20</sup> sobre el manejo de asma es muy amplio y se aconseja utilizar en todos los casos de asma no intermitente. La drástica disminución, o desaparición, de los efectos adversos de los corticosteroides sistémicos con los inhalados, llevó a una cierta desconsideración de esos riesgos, proponiéndose, entre otras cosas y con otros objetivos, dosis altas y tratamientos precoces; en efecto, en el momento actual está activo el estudio multinacional START, con la propuesta de hacer tratamiento precoz para tratar de modificar la historia natural de la enfermedad evitando el remodelado bronquial, ya que el beneficio del tratamiento es menor en los casos con historia más prolongada de asma antes de iniciarlo y mayor en los casos de tratamiento más precoz<sup>21</sup>; igualmente se propone iniciar el tratamiento con dosis suficientemente altas, y después bajar a las dosis que permitan

mantener un buen control<sup>22</sup>. Por otra parte, el desarrollo pulmonar es asincrónico: los alvéolos aumentan en número hasta los 5 a 8 años de edad, y a partir de entonces el pulmón crece en el volumen de las vías y espacios aéreos ya presentes; al no haber marcadores precisos de la evolución de este desarrollo no se puede afirmar que los CI sean inocuos en este campo, aunque se hayan demostrado escasos o nulos efectos secundarios en otros aspectos como la masa ósea o el crecimiento.

Estas consideraciones realzan la importancia de una más exacta valoración de los efectos adversos que han sido abundantemente descritos en adultos y en niños<sup>1, 2, 23-26</sup>. En el momento actual una mejor valoración de estos riesgos, que, aunque moderados, siguen presentes, así como la disponibilidad de alternativas terapéuticas, como los betamiméticos de acción prolongada o los antileucotrienos, aboga por un uso más prudente de los CI, tratando de ajustar las dosis mínimas que mantienen buen control de los síntomas, así como monitorizando o previniendo riesgos como supresión adrenal, osteoporosis o detención del crecimiento.

Los efectos adversos de los corticosteroides pueden ser inmediatos o tardíos, generales o locales, diferentes en niños o adultos, y, en general, son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento. Pueden aparecer por su acción, o paradójicamente, por su supresión: por esta razón, en algunos casos, se puede llegar a la insuficiencia adrenal aguda. En otros casos se ha invocado este mecanismo para explicar la aparición de Churg-Strauss al cambiar los corticosteroides de sistémicos a inhalados. En la **tabla 1** se muestran los principales efectos adversos del tratamiento con corticosteroides sistémicos.

### **Efectos adversos generales**

Su valoración es difícil por múltiples razones:

1) Hay numerosos estudios sobre cada uno de los aspectos de este problema, pero por la gran diversidad en su metodología no siempre se puede deducir una respuesta clara y unánime. Efectivamente hay diversidad en la selección de pacientes, en la selección de controles, si los hay; en la edad, extremo muy importante en el análisis del crecimiento; en el tiempo de observación; en las dosis empleadas; y dominan los estudios transversales sobre los longitudinales.

2) Los dispositivos de inhalación son igualmente diversos, y muchos estudios no los tienen en cuenta. En los aerosoles presurizados, la efectividad aumenta considerablemente si se usan cámaras de inhalación adecuadas, disminuyendo la biodisponibilidad y, por tanto, los efectos generales. Tampoco los diferentes dispositivos de inhalación en polvo tienen los mismos rendimientos.

---

**TABLA 1**  
***Principales efectos adversos del tratamiento con corticosteroides sistémicos***

---

<b>Esqueléticos</b>
Osteoporosis
Detención del crecimiento
Necrosis aséptica ósea
<b>Musculares</b>
Miopatía
<b>Endocrinológicos</b>
Supresión adrenal
Diabetes
Retraso en la maduración sexual en niños
Cushing
<b>Oftalmológicos</b>
Catarata
Glaucoma
<b>Metabólicos</b>
Hipopotasemia
Hiperlipidemia
<b>Hematológicos</b>
Linfopenia
Neutrofilia
<b>Inmunológicos</b>
Hipoinmunoglobulinemia
Mayor riesgo de infección
<b>Dermatológicos</b>
Aumento de la fragilidad cutánea
Acné
<b>Psicológicos</b>
Psicosis

---

3) Los fármacos usados generalmente por inhalación son beclometasona, budesonida y más recientemente fluticasona; en la información disponible hay además datos de flunisolide y se está empezando a recoger información sobre mometasona. Las dos primeras pueden considerarse farmacológicamente equipotentes mientras que la fluticasona tiene doble potencia que las otras.

4) Las correspondencias entre dosis sistémicas e inhaladas no están perfectamente establecidas: el tratamiento con CI, sea dosis alta o baja, permite disminuir la dosis de prednisolona en 5 mg<sup>27</sup>; no está demostrada una eficacia superior al aumentar las dosis por encima de 1,2 mg/día de beclometasona o budesonida<sup>28</sup>; pero en otro estudio<sup>29</sup>, dosis de 4 a 8 mg de budesonida inhalada permiten suprimir dosis de corticosteroides estables superiores a 7,5 mg de prednisolona. Para establecer unas equivalencias de dosis se han hecho aproximaciones clínicas de control de la enfermedad y de efectos secundarios. Toogood<sup>30</sup> propone las siguientes equivalencias de dosis en el asma: 1 mg de budesonida inhalada tiene el mismo poder antiinflamatorio que 33 mg de prednisona, mientras su acción supresora hipofisoadrenal corresponde a 8,6 mg; otros autores<sup>31</sup> sugieren que 400 µg de budesonida equivalen a 10 mg de prednisolona, y otros<sup>32</sup> creen que la misma dosis afecta al eje hipofisoadrenal igual que 20 mg de prednisona. Beclometasona y budesonida tienen la misma eficacia, pero la segunda tiene menos efectos adversos. La fluticasona que es un antiinflamatorio más eficaz que la budesonida también produce mayor supresión adrenal, sobre todo a dosis superiores a 800 µg/día<sup>24</sup>; esta acción es independiente de su potencia y debe corresponder a un factor farmacocinético propio.

5) No siempre hay marcadores suficientemente exactos y sensibles para detectar precozmente las alteraciones, y pueden dar resultados aparentemente contradictorios, como los ofrecidos con relación a la osteoporosis, entre marcadores biológicos, radiológicos y densitométricos.

6) Finalmente, la sensibilidad individual a los medicamentos también puede ser un factor, quizá menor, que influye en la variedad de los resultados. La equivalencia de dosis y límites a la efectividad de la vía inhalatoria es difícil por haber muchas diferencias en la respuesta individual sin haberse establecido una exacta dosis respuesta

A pesar de todas estas variables se considera que la información actualmente disponible permite conclusiones con suficiente valor para orientar el trabajo clínico, lo que permite tomar decisiones, pero sin olvidar las incertidumbres todavía presentes. Desde ese punto de vista clínico, los efectos adversos de los corticosteroides más relevantes son los ejercidos sobre el metabolismo óseo o sobre el crecimiento, y éstos son los objetivos preferentes de la investigación sobre el tema. La acción sobre el eje hipofisoadrenal tiene menor importancia clínica, pero es considerada como un marcador del efecto sistémico de los corticosteroides, aunque su evaluación es compleja, y difícil de interpretar, ya que la mayor parte de la información existente trata de la medida de cortisol matutino, que no es el parámetro más sensible.

### *Acción sobre el eje hipófiso-adrenal*

Todos los pacientes con historia de uso continuado de corticosteroides sistémicos deben ser considerados como potenciales insuficientes suprarrenales; la supresión adrenal puede tardar 6 meses a 1 año en recuperarse después de la suspensión del tratamiento con corticosteroides, por lo que durante este tiempo deben conocer que en cualquier emergencia, como traumatismos, gastroenteritis, estrés, pueden entrar en insuficiencia adrenal aguda y, por tanto, debe aportársele dosis suficiente de hidrocortisona; esta precaución se toma de forma sistemática en pacientes sometidos a intervención quirúrgica.

Los CI también pueden afectar al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento, siendo el efecto sobre el eje hipofisoadrenal menor con la fragmentación de las dosis a 4 veces al día; probablemente estas alteraciones no constituyen ningún problema clínico, aunque se han descrito algunos casos de insuficiencia suprarrenal aguda<sup>32, 33</sup>.

No se conoce la dosis límite sobre la cual aparecerían los efectos indeseables de supresión adrenal, ya que hay una considerable variación interindividual; dependen además del requerimiento previo de corticosteroides orales y de la duración del uso de altas dosis de los inhalados. No se han demostrado efectos en diferentes estudios, por debajo de 800 µg en adultos<sup>28, 34</sup> o 400 en niños<sup>35</sup>; recientemente se ha demostrado en tratamientos a corto plazo de una semana que dosis bajas de budesonida o fluticasona no tienen efectos apreciables, pero sí se encuentran con dosis superiores de 2.000 µg de fluticasona o 800 de budesonida, siendo mayor el efecto de la primera<sup>24, 36</sup>.

En cualquier caso, si la dosis estable supera 1.500 µg se debe estudiar la función suprarrenal, siendo los mejores métodos la medida de cortisol sérico durante las 24 horas, o su excreción en orina, o la estimulación con ACTH o metirapona, siendo el más simple, pero el menos sensible, la determinación de cortisol sérico en la mañana.

### *Osteoporosis*

Como mecanismo patogénico de la osteoporosis inducida por los corticosteroides se ha descrito una disminución en la absorción de calcio en el intestino y de su reabsorción renal, produciéndose un hiperparatiroidismo secundario y aumento de la reabsorción ósea. Además, los corticosteroides disminuyen la producción de estrógenos, disminuyen la función de los osteoblastos y aumenta la de los osteoclastos. Se estudian marcadores de ambas fases; los de osteogénesis son fosfatasa alcalina, osteocalcina y propéptidos del procolágeno tipo I (P1CP y P1NP); los marcadores de reabsorción ósea son hidroxiprolina y calcio en orina, fosfatasa ácida tartrato-resistente y telopéptido 1CTP; para una estimación

de la actividad ósea deben medirse ambos tipos de marcadores, y además deben referirse a variables como edad, dieta y actividad física. La situación puntual se puede estimar bien con densitometría ósea y también puede ser útil en este sentido la medida del cortisol matutino como criterio de acción sistémica de los CI.

Siempre hay riesgo de osteoporosis en tratamientos con prednisona oral a dosis superiores a 7,5 mg al día durante al menos 6 meses<sup>37</sup>; este riesgo aumenta en personas con otras causas que la favorecen, como la menopausia o la inactividad. Se ha descrito que los efectos de los corticosteroides sistémicos son más marcados en la zona trabecular que en la cortical y por eso las fracturas eran más frecuentes en los huesos trabeculares como las vértebras; sin embargo, se ha demostrado un efecto similar en ambos tipos de hueso<sup>38</sup>. En tratamientos prolongados puede haber necrosis aséptica de la cabeza del fémur.

Respecto a los CI hay información contradictoria, dependiendo de la diversidad de la metodología en los múltiples estudios publicados y del sistema de medida de la osteopenia. Los estudios basados en marcadores bioquímicos muestran que en adultos no se encuentra diferencia en los niveles de osteocalcina entre los asmáticos tratados con corticosteroides y los no tratados, aunque el nivel de los asmáticos es inferior al de los controles sanos<sup>39</sup>; se ha encontrado que en tratamientos cortos de 6 semanas la fluticasona no disminuye la osteocalcina<sup>40</sup> y que se mejora la relación formación/reabsorción óseas<sup>41</sup>, aunque este efecto puede deberse a otras causas como el aumento de la actividad que puede conseguirse con la mejoría del asma. Un estudio con budesonida a corto plazo llevado a cabo en niños muestra una disminución paralela en marcadores de formación y de reabsorción, con lo que la masa ósea se mantiene sin modificación<sup>42</sup>; incluso la pérdida observada a corto plazo puede ser compensada posteriormente, de forma que a largo plazo no se observan cambios<sup>41</sup>.

Los estudios con las diferentes formas de densitometría muestran aspectos parciales discordantes: por una parte, unos autores<sup>23,43</sup> no encuentran menor densidad ósea en tratamientos prolongados, en relación a controles sanos o comparando diferentes fármacos<sup>40,44,45</sup>; no se ha demostrado tampoco pérdida ósea en menopáusicas, con asma reciente y con dosis de 1.000 µg/día durante un año<sup>46</sup>; en niños tampoco se evidencian muestran alteraciones densitométricas<sup>47,48</sup>. En otro sentido otros estudios<sup>49</sup> encuentran, por densitometría, que hay mayor pérdida ósea en los pacientes tratados con altas dosis de CI que en los que sólo son tratados con broncodilatadores; en otro reciente<sup>38</sup> hay relación directa con la pérdida ósea y la dosis acumulada de CI, mencionándose<sup>50</sup> una dosis acumulada de 5.000 mg como la que justificaría una monitorización sistemática de densitometría. En un estudio realizado en asmáticos adultos<sup>51</sup> se observa que hay una relación inversa entre dosis diaria de CI y densidad ósea, pero esta relación desaparece cuando la densidad se relacionaba con la dosis acumulada; por ello se

proponen dos acciones de los CI: una de depleción ósea, relacionada con la dosificación diaria del CI, y otra de reconstitución ósea dependiente de la dosis acumulada a largo plazo, demostrándose en este estudio una menor pérdida ósea en los tratamientos más prolongados.

Con toda esta información se puede concluir que tratamientos a largo plazo con dosis de CI por debajo de 1.000 µg/día en adultos y de 400 µg/día en niños no producen alteración significativa en el metabolismo óseo en la gran mayoría de los casos, aunque puede observarse pérdida de densidad ósea en tratamientos cortos y a dosis elevadas.

La aparición de osteoporosis o su agravamiento en tratamientos con corticosteroides inhalados o sistémicos debe ser evaluado con medidas secuenciales si se estima que hay riesgo en razón a las dosis diarias de CI, al uso continuo de corticosteroides orales, a la duración del tratamiento o a la presencia de cofactores, como inmovilidad, menopausia, fumadores, o con historia familiar de osteoporosis. Si los marcadores de osteopenia son positivos se debe hacer tratamiento preventivo de la misma o de sus complicaciones, como fracturas óseas; se usan calcio, vitamina D, calcitonina o alendronato, además de recomendar ejercicio ligero, como paseo, o tratamiento sustitutivo con estrógenos en la menopausia.

### *Detención del crecimiento*

El peso psicológico que supone para los familiares del niño el temor de una posible detención de su crecimiento y su secuela definitiva de baja talla, dificulta fuertemente la aceptación del uso de corticosteroides sistémicos y también de los inhalados, llevando incluso a no conseguir el adecuado control de los síntomas. Para vencer estas resistencias hay que explicar adecuadamente el alcance de los posibles riesgos, teniendo en cuenta previamente varios aspectos fundamentales: que el crecimiento puede ser más lento en atópicos<sup>25</sup>, y que también el propio asma, si no está bien controlada, conduce a disminución del crecimiento<sup>25, 52</sup>, en relación con su gravedad, limitándolo más que el tratamiento con CI.

Los mecanismos por los que puede haber disminución de la velocidad de crecimiento en los niños son varios: es posible que haya una susceptibilidad individual, que unida al uso de altas dosis de CI produzca inhibición del crecimiento; supresión de la producción de hormona del crecimiento, actividad somatomedina, e inhibición del crecimiento de los tejidos óseo y conectivo. Otro factor importante es el retraso de la pubertad inducido por los corticosteroides<sup>53</sup> que se puede presentar en el 40% de estos niños y que retrasa también el final del crecimiento, lo que da la oportunidad de conseguir una talla normal.

La estimación de un efecto adverso sobre el crecimiento es difícil de establecer: Por otra parte está la dificultad en la interpretación de los resultados sobre

la velocidad de crecimiento a corto plazo, dada su irregularidad espontánea, lo que limita mucho la información de estudios con períodos cortos de observación<sup>54</sup>. La velocidad de crecimiento se puede hacer con medidas sucesivas de la talla o de la longitud de la pierna, por knemometría, que permite valoraciones de cierta exactitud en períodos cortos, pero el mejor y más útil criterio es la talla final del adulto.

La disminución del crecimiento se presenta en tratamientos con corticosteroides orales; así, se cita que se puede presentar en casos con dosis de 0,1 mg/kg diario durante 3 meses, siendo menor el efecto si el tratamiento se mantiene en días alternos; otras observaciones<sup>52</sup> muestran que se puede inhibir el crecimiento con dosis de 2,5 ó 5 mg/día de prednisolona. Un metaanálisis<sup>55</sup> demuestra que hay ligera disminución de la talla final en niños tratados con corticosteroides orales.

La información existente sobre el crecimiento en niños asmáticos en tratamiento prolongado con CI es controvertida, principalmente por limitaciones en los estudios realizados, ya que el efecto de CI es diferente en estudios a corto o a largo plazo<sup>56</sup>. En general, en los realizados a corto plazo hay retraso, dosis dependiente, en el crecimiento, pero éste se recupera cuando se suprime el tratamiento; igualmente la velocidad de crecimiento mejora cuando se pasa de corticosteroides orales a inhalados; un estudio<sup>57</sup> con observación durante 20 meses de prepúberes asmáticos demuestra disminución del cortisol y del crecimiento en los tratados con beclometasona, mientras que no se veía en los tratados con dosis equipotentes de fluticasona. En estudios a largo plazo no se ha demostrado diferencia significativa en la tasa de crecimiento<sup>21</sup>, con dosis inferiores a 800 µg al día, o en la talla de adultos<sup>55, 58, 59</sup> en los pacientes tratados con relación a los asmáticos no tratados o a los controles sanos<sup>21, 52</sup>; en un trabajo retrospectivo<sup>59</sup> en jóvenes que fueron tratados por asma con CI u otra medicación se observa, que aunque en los dos grupos la talla no difiere significativamente, en los tratados con CI hay una menor talla respecto a su teórica, aunque los autores no pueden descartar que esta diferencia se deba a la severidad del asma que permitió distinguir 2 tipos de tratamientos. La última observación del grupo pediátrico danés<sup>60</sup> sobre niños tratados con budesonida durante 9,2 años de media confirma los datos previos, demostrando que aunque haya limitación en la velocidad de crecimiento en los primeros años de tratamiento los pacientes alcanzan la talla adulta normal.

Por todo ello se podría concluir que las dosis recomendadas para un buen control del asma de los niños no limitan la talla del adulto, aunque se observan a corto plazo modificaciones temporales en la velocidad de crecimiento. Los efectos son mayores en los que reciben dosis altas, por lo que hay que recomendar especial énfasis en la adecuada cumplimentación de las dosis, en la correcta

técnica de inhalación, y, por último, en el perfecto ajuste de la menor dosis efectiva que controle la sintomatología. Es posible encontrar alteraciones en el crecimiento sin demostrar alteración del sistema hipofisoadrenal, por lo que el estudio de cortisol u otros marcadores de esta función no aseguran la exclusión de un efecto sistémico, por ello puede recomendarse que se monitorice la talla o se haga knemometría para evitar efectos adversos.

### *Miopatía*

Ocasionalmente se observa miopatía grave tras un tratamiento agudo e intenso con corticosteroides, parenterales, en situaciones críticas que requieren intubación y ventilación mecánica, pero no es fácil hacer una distinción y cuantificarla de las posibles causas que pueden influir en esta miopatía aguda, como la inmovilidad o el uso repetido de relajantes musculares<sup>61, 62</sup>. En este último estudio<sup>62</sup> se considera que la miopatía se debe más probablemente a los relajantes musculares, teniendo una relación directa con el número de días de relajación muscular. La miopatía corticosteroidea más frecuentemente observada es la producida en los pacientes con asma crónica corticodependiente; en ellos hay atrofia de los músculos proximales, en las fibras tipo IIb de contracción rápida. En los casos de asma con riesgo vital, donde se usan altas dosis en corto espacio de tiempo, puede haber miopatía aguda severa con necrosis de las fibras y rabdomiólisis generalizadas<sup>62</sup>, con aumento de la excreción de creatinina en orina de 24 horas. La recuperación de todas estas formas de miopatía puede ocurrir espontáneamente después de la supresión de los corticosteroides, pero puede ser necesario un tiempo prolongado superior a 6 meses. No se ha descrito miopatía con CI.

### *Diabetes*

No se han demostrado efectos en el metabolismo de la glucosa con corticosteroides inhalados incluso con altas dosis: dosis de 2 mg/día de beclometasona no han alterado la tolerancia de la glucosa en sujetos sanos o en diabéticos precoces. En este sentido no se han descrito complicaciones en asmáticos<sup>63</sup>, salvo la comunicación de un caso individual de descontrol de una diabetes estable con altas dosis de fluticasona<sup>64</sup>.

### *Cataratas*

Es generalmente aceptado que el uso de corticosteroides sistémicos conlleva el riesgo de desarrollo de catarata subcapsular. Como la atopia también es un riesgo de catarata<sup>65</sup>, independientemente de cualquier tipo de tratamiento, es di-

fácil precisar la responsabilidad de los CI en asmáticos; ocasionalmente se ha encontrado en asmáticos tratados establemente con CI, sobre todo en aquellos con dosis mayores dosis acumuladas<sup>24, 66</sup>, pero en general no se ha demostrado que favorezcan su formación, e incluso se ha comunicado la mejoría de la catarata al pasar el tratamiento de prednisona oral a beclometasona inhalada<sup>67</sup>. No se ha encontrado relación entre el uso de CI y la formación de cataratas en niños<sup>68</sup>.

### *Glaucoma*

Se ha hallado que los asmáticos tratados con CI con dosis superiores a 1.500 µg durante más de 3 meses tienen un leve, pero significativo aumento del riesgo (OR 1,44) de desarrollar glaucoma<sup>69</sup>. En este aspecto y en el de las cataratas se aconsejan controles oftalmológicos cada 1 ó 2 años para los pacientes en tratamiento prolongado con dosis altas de CI.

### *Alteraciones cutáneas*

Los corticosteroides sistémicos favorecen la atrofia del tejido celular subcutáneo; también lo hacen los inhalados a altas dosis, mientras que los utilizados a bajas dosis no producen alteración<sup>23, 70, 71</sup>; en el segundo de estos estudios<sup>70</sup> se encontraron lesiones purpúricas en el 12% de los controles, en el 33% de los que recibían beclometasona 400 µg y en el 48% de los de 2.000 µg, mientras que aparecen en el 80% de los que toman prednisolona; el grosor de la piel no se modifica en los que reciben dosis bajas de beclometasona, pero en los que toman dosis altas disminuye del 15% al 19%, mientras que lo hacía en el 28% en los que tomaban prednisolona. La presencia de alteraciones cutáneas puede valorarse como un marcador de acción sistémica, aunque su ausencia no puede de ninguna forma asegurar la ausencia de otros efectos adversos.

### *Infecciones*

Se han citado infecciones diseminadas por varicela o sarampión en pacientes en tratamiento con esteroides orales. Con CI no se ha encontrado un aumento del riesgo de infecciones ni se ha demostrado el aumento real de las mismas, salvo infecciones locales por *Candida*<sup>72</sup>.

En cuanto a la tuberculosis típica, se pueden utilizar ambos, tuberculostáticos y CI y no es necesario hacer quimioprofilaxis, mientras que es imprescindible una vigilancia especial en casos con resistencias a los tuberculostáticos habituales o con micobacterias atípicas; igualmente hay que tener precaución con los pacientes con deficiencia inmunológica espontánea o secundaria o en pacientes portadores de lesiones que pudieran albergar un micetoma<sup>53</sup>.

### *Psicopatía*

El tratamiento con corticosteroides sistémicos puede inducir un cierto grado de euforia, así como insomnio, agitación o depresión, pero con dosis más altas o más prolongadas se puede presentar un cuadro psicótico severo, donde es muy importante la susceptibilidad individual. También con CI se han encontrado casos puntuales con psicopatía en adultos y niños<sup>73</sup>.

### *Síndrome de Cushing*

El síndrome completo se presenta en casos de asmáticos corticodependientes, dándose frecuentemente los aspectos parciales de hipertensión, edemas, hirsutismo, adelgazamiento y facies característica por redistribución de la grasa corporal. Con CI no se da esta circunstancia en adultos, pero sí se han publicado casos<sup>74</sup> de niños asmáticos que han desarrollado el cuadro con dosis bajas de beclometasona y de triamcinolona.

### *Hiperlipidemia*

No hay información suficiente sobre si el uso de CI puede influir de forma apreciable en el progreso hacia la arterioesclerosis como consecuencia de un posible aumento del colesterol. En un grupo de niños asmáticos tratados con 800 µg/día de budesonida se encontraron niveles elevados de colesterol HDL, con colesterol total normal<sup>75</sup>.

### *Otros efectos adversos*

Algunos efectos adversos menos frecuentes y de menor trascendencia clínica atribuidos al tratamiento son dermatitis de contacto, neutrofilia, irregularidades menstruales o gastropatía. Aunque presentes con los corticosteroides sistémicos, no tienen trascendencia clínica con los inhalados.

### *Efectos adversos durante embarazo y lactancia*

No hay evidencia de teratogenicidad con el uso de corticosteroides durante el embarazo en seres humanos, aunque, como parece obvio, no se han hecho estudios controlados que demuestren la ausencia de ese riesgo. Tampoco parece fácil conocer si la prematuridad o el bajo peso al nacer son debidos al asma o a su tratamiento. Las observaciones ocasionales sobre gestantes asmáticas tratadas con beclometasona no demostraron efectos sobre el embarazo o el feto<sup>53,76</sup>. Ambas, beclometasona y budesonida, están clasificadas por la *Food and Drug Administra-*

*tion* (FDA) como agentes en la clase «C», definida como «el riesgo no ha sido excluido; faltan estudios en humanos, y los estudios en animales son positivos o faltan», pero «donde el beneficio supera al posible riesgo». Es, por tanto, necesario extremar la justificación del tratamiento y mantenerlo a las menores dosis posibles. Parece que con las dosis habituales de CI su concentración en la leche materna es suficientemente baja para no constituir riesgo para el lactante.

## Efectos adversos locales

### *Histopatológicos*

Los CI fueron introducidos en Gran Bretaña en 1972 y desde entonces se han hecho numerosos estudios para evaluar sus efectos a largo plazo sin haber demostrado alteraciones epiteliales<sup>28, 77, 78</sup>; con el tratamiento se ha observado regeneración de las células epiteliales y de los cilios<sup>78</sup>, las alteraciones del músculo liso se han mantenido, y respecto a la fibrosis subepitelial hay discrepancias<sup>77-79</sup>. La relativa resistencia del epitelio bronquial, con relación a lo que sucede con el de la piel donde es evidente que se produce atrofia, puede deberse a 2 mecanismos<sup>28</sup>: está demostrado que los fibroblastos bronquiales son más resistentes a la acción de los corticosteroides que los de la piel; en segundo lugar, la presencia de un estrato córneo en la piel puede aumentar la presencia y la persistencia locales de corticosteroides en la piel, mientras que en el bronquio, sin esa capa, la rápida absorción no aumenta la acción local.

Después de 6 semanas de tratamiento<sup>80</sup>, con mejoría clínica y de los flujos medidos en biopsias bronquiales, hay reducción de mastocitos y eosinófilos en epitelio y en la mucosa y de linfocitos T submucosos, pero no se identifican en la microscopía electrónica alteraciones en la degranulación de mastocitos o eosinófilos. El trabajo de referencia en el análisis de los cambios a largo plazo en la pared bronquial es el de Lundgren<sup>77</sup> que se refiere a 6 pacientes asmáticos con biopsias antes y después de un tratamiento con CI durante 10 años: persistía la hiperreactividad bronquial, pero la inflamación había desaparecido en todos, siendo las biopsias semejantes a las de los controles.

### *Clínicos*

Hay una acción general del tratamiento local, ya que todo el medicamento depositado que se absorbe al nivel alveolar va directamente a la circulación pulmonar en forma totalmente activa; con técnica de inhalación correcta esta biodisponibilidad es la que ocasiona los efectos generales de tratamientos con CI y aumenta en el uso combinado de las vías oral y nasal.

La prevalencia de efectos adversos locales depende de diversos factores: técnica de inhalación, uso de cámaras de inhalación, características químicas de los medicamentos, presencia de propelentes y lubricantes, dosificación y duración del tratamiento.

Los efectos clínicos más importantes son la disfonía y la candidiasis orofaríngea; en principio son dependientes de la dosis pero en su producción influyen de forma irregular otros factores como el tipo de inhalador, generador de aerosoles, aerosoles dosificadores, o inhaladores de polvo, o los aditivos no necesarios para el tratamiento del asma, como fluorocarbonados y lubricantes; en efecto, puede aparecer un descenso del FEV<sub>1</sub> superior al 10% en más de la mitad de los asmáticos.

La candidiasis oral está producida por inmunosupresión local; produce síntomas locales y generalmente es orofaríngea o incluso puede ser más extensa; con dosis altas de CI durante tiempo prolongado la incidencia de candidiasis clínica es muy alta. La disfonía no está producida por la candidiasis, sino por miopatía de las cuerdas vocales<sup>53</sup>; es también dosis dependiente y se refiere más al tipo de fármaco que a los propelentes; a veces puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. Puede haber progresión a aspergilosis diseminada en un caso de aspergilosis broncopulmonar alérgica, e igualmente colonización micótica de cavidades preformadas<sup>53</sup>. No hay aumento de la incidencia de infecciones víricas. La tos y la broncoconstricción que aparecen con alguna frecuencia dependen más de la hiperreactividad bronquial previa y de los propelentes que del propio fármaco, por lo que se recomienda en estos casos el paso a inhaladores en polvo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S1-S53.
2. Price JF. Inhaled corticosteroids. Clinical relevance of safety measures. *Pediat Pulmonol* 1997; 15:40-45.
3. Barnes PJ, Johnsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:636-642.
4. National Asthma Education and Prevention Program. National Asthma Education and Prevention Program Task Force Report on the Cost Effectiveness, Quality of care, and Financing of Asthma Care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:S81-S130.
5. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Chung-Strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax* 1999; 54:865-866.
6. Becker A. Clinical evidence with montelukast in the management of chronic childhood asthma. *Drugs* 2000; 59 (suppl 1):29-34.
7. Price D. Tolerability of montelukast. *Drugs* 2000; 59 (suppl 1):35-42.
8. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast *JAMA* 1998; 279:455-457.

9. Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, Ayahe M, Rikimaru T, Oizumi K. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:534-535.
10. Villena V, Hidalgo R, Sotelo MT, Martín Escribano P. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J* 2000; 15:626.
11. Tuggey JM, Hosker HSR. Churg-Strauss syndrome associated with motelukast therapy. *Thorax* 2000; 55:806.
12. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54:558-560.
13. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108:320-323.
14. Churg A, Churg J. Steroids and Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 1998; 352:32-33.
15. Churg J, Churg A. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279:1.949-1.950.
16. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: wath is important? *Thorax* 2000; 55:603-613.
17. Spahn JD, Szefer SJ. Inhaled glucocorticoids, established and new. En: Yeadon M, Diamant Z, eds. *New and exploratory therapeutic agents for asthma*. New York: Marcel Dekker, 2000; 159-172.
18. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization: Global Initiative for Asthma. National Institutes of Health. Pub n.º 95-3659. Bethesda MD, 1995.
19. National Heart, Lung and Blood Institute: Highlights of the expert panel. Report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Second expert panel on the management of asthma. National Institutes of Health. Pub n.º 97-4051. Bethesda MD, 1997.
20. De Diego Damiá A, Galdiz Iturri JB, Casan Clará P, Duce García F, López Viñas A, Cobos Barroso N, et al. Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Recomendaciones Separ*. Barcelona: Doyma, 1998; 331-369.
21. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88:373-381.
22. Barnes PJ. Inhaled glucocorticosteroids: new developments relevant to updating the Asthma Management Guidelines. *Respir Med* 1996; 90:379-384.
23. Luengo Planas M, Picado Vallés C. Yatrogenia de la terapéutica corticosteroidea y de los CI en el tratamiento de los enfermos respiratorios. *Archivos de Bronconeumología* 1993; 29:109-115.
24. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroids therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:941-955.
25. González Pérez-Yarza E, de Frutos Martínez C, Mintegui Aranburu J. Efectos secundarios de los esteroides inhalados en el asma. Nuevas perspectivas. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (supl 3):15-21.

26. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000; 55:16-33.
27. Hummel S, Lehtonen L. Comparison of oral steroids sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992; ii:1.483-1.487.
28. Williams SJ. Safety of inhaled glucocorticosteroids. En: Ellul-Micallef R, Lam WK, Toogood JH, eds. *Advances in the use of inhaled corticosteroids*. Hong-Kong: Excerpta Medica, 1987; 86-94.
29. Otulana BA, Varma N, Bullock A, Higgenbottam T. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1992; 86:105-108.
30. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:688-700.
31. Rosenhalt L, Lundqvist G, Adelroth EA, Glennow C. Comparison between inhaled and oral corticosteroids in patients with chronic asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (suppl):154-162.
32. Reed ChE. Aerosol Glucocorticoid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S82-S88.
33. Zwaan CM, Odink RJH, Delamarre van del Waal HA, Danker-Roelse JE, Bokma JA. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid Therapy. *Lancet* 1992; 340:1.289-1.290.
34. Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47:404-407.
35. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10:1.507-1.512.
36. Derom E, van Schoor J, Verhaeghe W, Vincken W, Pawels R. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:157-161.
37. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352-364.
38. Wong CA, Walsh LJ, Smith ChJP, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1.399-1.403.
39. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levin C, Maloney C, Douglas B, et al. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-226.
40. Bootsma GP, Dekhuijzen PN, Festen J, Mulder PG, Swinkels LM, Van Herwaarden CL. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:924-930.
41. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TAJ. High dose fluticasone propionate 1 mg daily versus fluticasone propionate 2 mg daily or budesonide 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:579-586.

42. Sorva R, Tahtela R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Haahtela T, et al. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments. *Acta Paediatr* 1996; 85:1.176-1.180.
43. Luengo M, del Río L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case-control study. *Eur Respir J* 1997; 10: 2.110-2.113.
44. Medici TC, Grebski E, Häcki M, Rüegegger P, Maden C, Efthimiou J on behalf of a Swiss study group. *Thorax* 2000; 55:375-382.
45. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MS, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:827-832.
46. Herala J, Poulijoki H, Impivaara O, Lippo K, Tala E, Nieminen MM. Bone mineral density in asthmatic woman on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone* 1994; 15:621-623.
47. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A, Zachello F. Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children; a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994; 7:710-714.
48. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S, Bouer Al. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:232-236.
49. Hanania NA, Chapman KR, Surtridge WC, Szalai JP, Kestin S. Dose-related decreases in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:571-579.
50. Sambrook PhN. Inhaled corticosteroids, bone density, and risk of fracture. *Lancet* 2000; 355:1.385.
51. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodson AB, Fraher LJ, Jennings B, et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:157-166.
52. Russell G. Asthma and growth. *Arch Dis Child* 1993; 69:695-698.
53. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:S89-S96.
54. Allen DB. Limitations of short-term studies in predicting long-term adverse effects of inhaled corticosteroids. *Allergy* 1999; 54 (suppl 49):29-34.
55. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis on the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:967-976.
56. Wolthers OD, Pedersen S. Growth on asthmatic children during treatment with budesonide: a double-blind trial. *MMJ* 1991; 303:163-165.
57. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13:87-94.
58. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JT, O'Fallon WM. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 446-470.

59. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:369-375.
60. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343:1.064-1.069.
61. Behbehani NA, Al-Mane F, D'yachkova Y, Pare P, FitzGerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 1999; 115:1.490-1.492.
62. Gayan Ramirez G, Decramer M. Effect de la corticothérapie sur les muscles respiratoires. *Rev Malad Respirat* 1998; 15:33-41.
63. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng J Med* 1995; 332:868-875.
64. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ* 1998; 317:1.491.
65. Castrow FF. Atopic cataracts versus steroids cataracts. *Ophthalmol* 1981; 5:64-66.
66. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997; 337:8-14.
67. Rooklin AR, Lampert SI, Jaeger EA, McGeady SJ, Mansmann JHC. Posterior subcapsular cataracts in steroid-requiring asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:383-386.
68. Simons FER, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342:776-778.
69. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticosteroids and the risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277:722-727.
70. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *Br Med J* 1990; 300:1.548-1.551.
71. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992; 5:1.068-1.074.
72. Levy J, Zalkinder I, Kuperman O, Skibin A, Apte R, Bearman JE, et al. Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:806-812.
73. Lewis LD, Cochrane GM. Psychosis in a child inhaling budesonide. *Lancet* 1983;ii:634.
74. Priftis K, Everard ML, Milener AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991; 150:448-449.
75. Tupeinen M, Sorva R, Juntunen-Bacjman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:384-389.
76. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:349-355.
77. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1988; 1:883-889.

78. Laitinen LA, Laitinen A, Haahetela T. A comparative study of the effects of an inhaled, budsonide and beta<sub>2</sub>agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32-42.
79. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:17-22.
80. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:669-674.

# ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

Fernando Duce Gracia y Antonio Sebastián Ariño

## RESUMEN

En la última década ha surgido una nueva clase de fármacos llamados antileucotrienos, que representan una nueva dirección en el tratamiento del asma. Constituyen un tratamiento adaptado a la fisiopatología del asma y suponen la primera nueva clase de tratamiento en esta enfermedad desde la introducción de los esteroides inhalados a principios de los años setenta.

Los antileucotrienos se utilizan en el tratamiento del asma crónica, pero cada vez se conocen mejor sus acciones en el ataque asmático. Aunque se han mostrado eficaces como medicación aislada, como en el caso del broncospasmo inducido por ejercicio, el uso más recomendado es asociado a los esteroides inhalados. En la actualidad no existen estudios que demuestren que su adición a los esteroides inhalados permita disminuir a la mitad las dosis de estos últimos, como se ha demostrado con los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración. Existe poca experiencia en niños y es muy dudosa su acción en la rinitis. Se han mostrado como fármacos seguros, bien tolerados, sin que existan pruebas de que desencadenen el síndrome de Churg-Strauss.

La principal dificultad para el uso de los antileucotrienos en el asma reside en que no existen parámetros que separen la población que no responde de la que puede beneficiarse de esta terapia.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente estamos observando la introducción en los sistemas sanitarios de todo el mundo de una serie de sustancias que inhiben la acción o la formación de los leucotrienos y que pueden utilizarse en el tratamiento del asma. Esta clase de fármacos, llamados antileucotrienos, representa una nueva dirección en el tratamiento de una enfermedad que en la actualidad supone un problema importante de salud pública y que previsiblemente continuará siéndolo. La fisiopatología de la inflamación de las vías aéreas de los asmáticos es muy compleja y, sin embargo, observamos que el antagonismo de una sola clase de mediadores consigue unos efectos beneficiosos significativos. Esta eficacia nos sugiere que la liberación de los leucotrienos es una de las vías finales comunes en la obstrucción al flujo aéreo y la inflamación de las vías aéreas de los asmáticos.

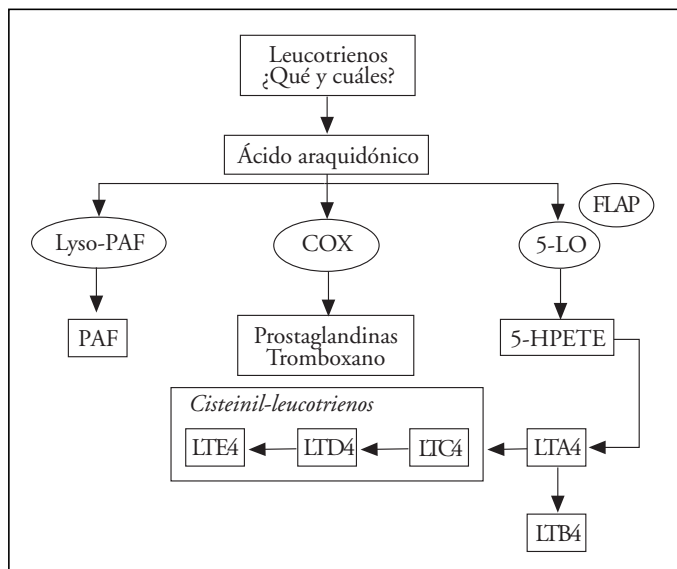
### Antecedentes históricos

El descubrimiento de los leucotrienos se produjo entre 1938 y 1940, cuando Feldberg y Kellaway publicaron el resultado de algunos experimentos con veneno de cobra. Esto les llevó a la conclusión de que «existen una serie de constituyentes que se producen en los tejidos por acción enzimática del veneno de serpiente y que estas sustancias contraen el músculo liso»<sup>1</sup>. En un principio a esta sustancia se la denominó sustancia lenta porque el patrón de la respuesta contráctil era diferente al de la histamina. Posteriormente pasó a ser llamada sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) al demostrar que se producía cuando los pulmones de cobayas sensibilizados eran estimulados con un antígeno<sup>2</sup>. Casi 20 años después Brocklehurst<sup>3</sup> demostró que la SRS-A era un constrictor muy potente de los bronquios de los pulmones sensibilizados. Asimismo se observó que, después de la estimulación, las muestras de tejido pulmonar de pacientes asmáticos liberaban más cantidad de esta sustancia que las muestras de pulmón normal. Estas observaciones indicaban la participación de la SRS-A en el asma. A pesar de los múltiples esfuerzos de los científicos, hasta 1979 no se identificaron los constituyentes químicos de la SRS-A en el Instituto Karolinska de Estocolmo<sup>4,5</sup>. Actualmente se sabe que la SRS-A está constituida por un grupo de 3 cisteinil-leucotrienos: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>.

Los primeros datos que apoyan la participación de los cisteinil-leucotrienos (CysLT) en el asma proceden de ensayos clínicos en los que se observó que, después de la estimulación con un antígeno, se liberan LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub><sup>6</sup> y que los niveles de CysLT en los líquidos corporales de pacientes asmáticos están más elevados que en los sujetos sanos, sobre todo después de ataques agudos.

### Recuerdo fisiológico de los leucotrienos

Los CysLT se sintetizan *de novo* a partir de los fosfolípidos de la membrana celular en respuesta a diversas señales biológicas. Comienza con la liberación de ácido araquidónico de los lípidos de la membrana en el momento de la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> o C. El ácido araquidónico es el sustrato de diversas enzimas entre las que destacan las ciclooxigenasas (COX) y las lipoxigenasas (LOX). Los leucotrienos se forman a partir de la acción de la 5-lipoxigenasa (5-LO), enzima que para actuar precisa de la colaboración de la proteína activadora de la 5-LO (FLAP). La interacción entre el ácido araquidónico, FLAP y 5-LO genera un compuesto inestable llamado ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoico (5-HPETE), el cual es transformado en 5-HETE o en LTA<sub>4</sub> y puede ser convertido por medio de una hidrolasa en el LTB<sub>4</sub> o en el LTC<sub>4</sub> a través de una sintasa. El LTC<sub>4</sub> es transformado en LTD<sub>4</sub> por medio de una transpeptidasa, que es a su vez meta-



**Figura 1.** Síntesis de los leucotrienos.

bolizado a LTE4 por medio de una dipeptidasa. Los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4 son conocidos globalmente como leucotrienos peptidosulfídicos o también leucotrienos cisteinílicos (LT-CIS)<sup>7</sup> (fig. 1).

Los leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) son producidos por diversas células pulmonares que incluyen los mastocitos, los macrófagos alveolares y los eosinófilos (fig. 2). El LTB4 no es un cisteinil-leucotrieno y es producido fundamentalmente por los neutrófilos y los macrófagos. Al parecer la principal acción biológica del LTB4 es la quimioatracción de células inflamatorias incluidos los neutrófilos y eosinófilos<sup>7</sup>.

### Acciones de los leucotrienos en las vías respiratorias

Los cisteinil leucotrienos ejercen sus efectos mediante la activación de receptores específicos situados en la superficie de las células diana. Los estudios realizados con antagonistas específicos han demostrado que muchos de los efectos mediados por los leucotrienos son debidos a la activación de un tipo de receptor denominado LTD4. Pero posteriormente han surgido evidencias de subtipos de receptores.

Los CysLT producen obstrucción de las vías aéreas de los asmáticos a través de tres mecanismos<sup>8-10</sup> (fig. 3):

1) *Broncoconstricción.* Se ha demostrado que su acción broncoconstrictora es 1.000 veces más potente que la histamina.

2) *Edema e inflamación de las vías aéreas.* Por un aumento de la permeabilidad vascular se produce el edema de la pared bronquial. Así mismo los leuco-

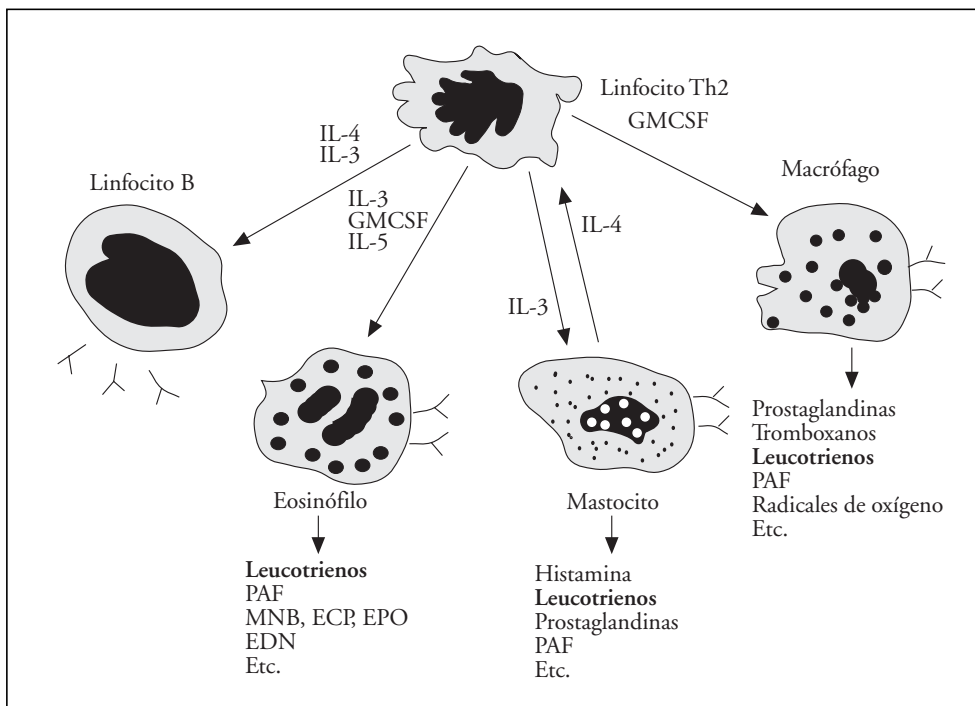


Figura 2. Células productoras de leucotrienos.

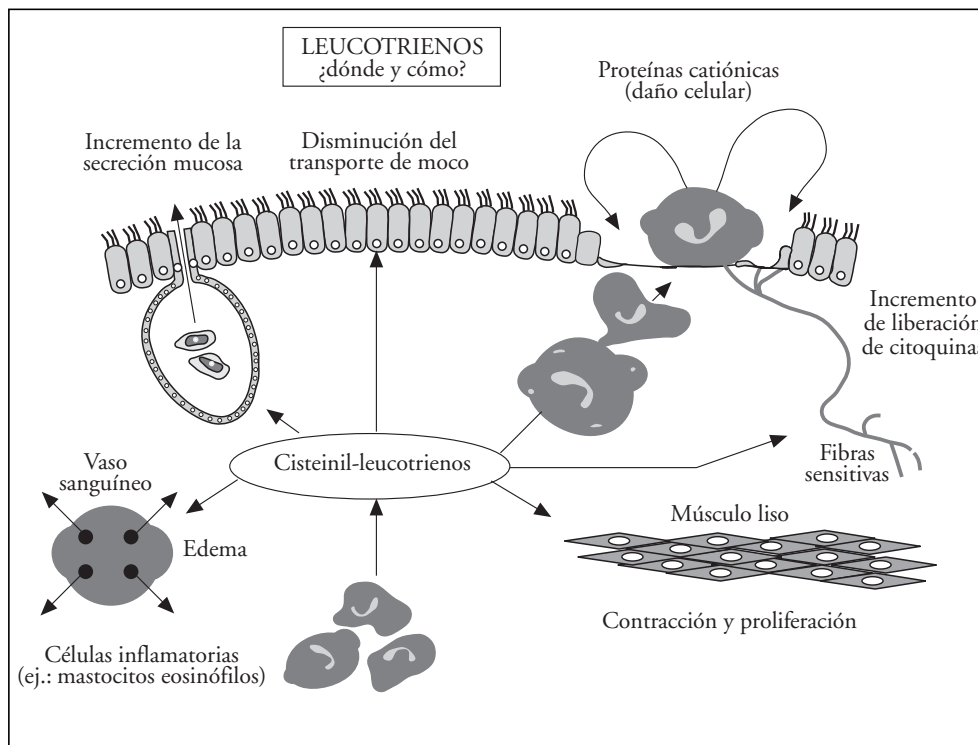
trienos inhalados han demostrado ser capaces de aumentar la infiltración de eosinófilos en las vías aéreas de los asmáticos.

3) *Hipersecreción mucosa*. Los leucotrienos son también potentes inductores de la secreción mucosa.

## DESARROLLO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LOS LEUCOTRIENOS

Los antileucotrienos representan un tratamiento adaptado a la fisiopatología del asma y suponen el primer ejemplo de desarrollo farmacológico diseñado basándose en el creciente conocimiento de la biología molecular del asma. Suponen la primera nueva clase de tratamiento en el asma desde la introducción de los esteroides inhalados a principios del decenio de 1970.

Se han realizado 2 aproximaciones para desarrollar fármacos antileucotrienos. Una de ellas consiste en el desarrollo de inhibidores de la síntesis de leucotrienos, que pueden ser inhibidores directos de la 5-LO o antagonistas del cofactor esencial FLAP. La segunda aproximación ha sido el desarrollo de antagonistas de los receptores de los leucotrienos.



**Figura 3.** Acciones de los leucotrienos en las vías aéreas.

En los comienzos de la década de los noventa, numerosos ensayos con anti-leucotrienos confirmaron la hipótesis de Blocklehurst de que la SRS-A es un importante broncoconstrictor en el asma.

Antes de su comercialización se han estudiado numerosos antagonistas e inhibidores de la síntesis de leucotrienos en seres humanos, pero los agentes que actualmente pueden utilizarse en diversos países son los antagonistas de los receptores LTD<sub>4</sub> (montelukast, zafirlukast y pranlukast) y los inhibidores de la 5-LO (zileuton). En conjunto, los antagonistas de los receptores de leucotrienos bloquean directa y selectivamente la unión de los leucotrienos con los receptores de los cisteinil-leucotrienos (Cys-LT<sub>1</sub>). El inhibidor de la 5-LO bloquea la conversión del ácido araquidónico en leucotrieno A (LTA<sub>4</sub>) y, por tanto, evita la producción de LTB<sub>4</sub> y de los CysLT.

Zileuton se ha mostrado como un fármaco eficaz en el tratamiento del asma. El mayor inconveniente es la necesidad de administrarlo cuatro veces por día y además sus efectos secundarios obligan al seguimiento periódico de las transaminasas séricas<sup>11</sup>. No está comercializado en España.

Pranlukast se ha mostrado como un producto con buena tolerancia sin efectos secundarios y eficaz en el asma<sup>12</sup> pero solamente se ha comercializado en Japón.

**TABLA 1**  
**Principales características farmacológicas de montelukast y zafirlukast**

	Dosis mg/d	T <sub>máx</sub> /h	Test/d	Metabolismo	Excreción	Interacciones
Montelukast	10	3-4	2	Hepático	Biliar	No
Zafirlukast	40	3	3	Hepático	Heces	Sí*

T<sub>máx</sub>: tiempo hasta alcanzar concentración plasmática máxima; Test: tiempo hasta alcanzar concentración plasmática en estado estable. \* Interacciones significativas con warfarina, teofilina, terfenadina, ácido acetilsalicílico y eritromicina

Montelukast es un antagonista del receptor de los CystLT que tiene un rápido comienzo de acción. En la mayoría de los ensayos se ha constatado que la mejoría de la función pulmonar y la reducción de la medicación de rescate se producen ya en el primer día de tratamiento. Tras su administración oral se absorbe cerca del 64% con una dosis de 10 mg, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 4 horas. Las concentraciones plasmáticas de forma estable se obtienen a partir del segundo día. Se elimina principalmente por vía biliar y metabolismo oxidativo hepático. La farmacocinética a la dosis oral de 10 mg es similar en ancianos y adultos jóvenes (tabla 1). En todos los estudios, hasta la actualidad, montelukast se ha mostrado como un fármaco con buena tolerancia y no se han descrito reacciones adversas. No se han comunicado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con montelukast en pacientes asmáticos. No se dispone de datos sobre su seguridad durante el embarazo o la lactancia<sup>13</sup>.

Zafirlukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos, bloquea los efectos de los LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> en las vías respiratorias de los pacientes con asma. Después de su administración oral, a la dosis de 20 mg se alcanza una concentración plasmática máxima a las 3 horas. La vida media es de 10 horas. La concentración plasmática se hace estable a los 3 días de administración oral de 20 mg cada 12 horas. Las heces son la vía principal de eliminación y el 10% de la dosis se excreta en forma de metabolitos por orina. Tiene interacciones con el ácido acetilsalicílico que incrementa los niveles plasmáticos de zafirlukast un 45%, con la eritromicina se reducen un 40% y con la teofilina se reducen un 30%. Su administración conjunta con warfarina origina un aumento del tiempo de protrombina del 35%.

Su administración con alimentos altera su biodisponibilidad disminuyéndola en un 40% (tabla 1). En los ensayos clínicos realizados la tolerancia ha sido buena y la frecuencia de efectos secundarios es similar a la encontrada con placebo. A pesar de ello se aconseja utilizar con precaución en pacientes hepáticos y no debe administrarse a mujeres durante el período de lactancia ni a embarazadas<sup>14</sup>.

## ACCIONES DE LOS ANTILEUCOTRIENOS EN LA CLÍNICA

Los estudios de broncoprovocación demostraron que la inhibición de la síntesis de los leucotrienos o el antagonismo de los receptores cisteinil-leucotrienos conseguía bloquear parcial o totalmente las respuestas constrictoras a una amplia gama de desencadenantes del asma como alérgenos, factor agregante plaquetario (PAF), ejercicio, aire frío, dióxido de sulfuro ( $\text{SO}_2$ ), adenosina 5' monofosfato y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se han realizado estudios en pacientes asmáticos, alérgicos y no alérgicos, tratados con múltiples fármacos; cuando a estos pacientes se les añadieron antileucotrienos se observaron mejorías entre el 10% al 15% de la función pulmonar basal y entre el 25% y el 60% de otros parámetros secundarios como puntuación de síntomas, despertares nocturnos, uso de medicación de rescate y días de pérdida de trabajo y de escolarización. La eficacia de los antileucotrienos llamaba más la atención debido a la relativa ineficacia de otros antagonistas de mediadores como los antihistamínicos H1, los antagonistas de los tromboxanos y los antagonistas del PAF<sup>15</sup>. Con respecto a la respuesta tras la provocación con alérgenos, los antileucotrienos inhiben no sólo la fase inicial de la respuesta alérgica, sino también la fase tardía, lo que permite suponer un componente antiinflamatorio del tratamiento<sup>16</sup>. Los modificadores de los leucotrienos disminuyeron la migración y el estado de activación celular tras la exposición al alérgeno. Asimismo se ha demostrado una disminución de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica y en el esputo de pacientes tratados con antileucotrienos<sup>17</sup>.

### Efectos agudos en el asma

Los antileucotrienos se utilizan en el tratamiento del asma crónica, pero existen razones para evaluar su acción en el asma aguda. Los CysLT son potentes broncoconstrictores y hay estudios clínicos que han demostrado que el bloqueo de los leucotrienos mejora los síntomas tanto en el asma aguda espontánea como en la inducida. Los niveles de LTE<sub>4</sub> están aumentados durante los episodios agudos de asma, lo que sugiere que desempeña un papel en el desarrollo de la crisis asmática. Los antileucotrienos tienen un rápido comienzo de acción, mejorando el FEV<sub>1</sub> de los pacientes asmáticos crónicos estables tras 1 ó 2 horas de su administración. Los esteroides sistémicos no son capaces de evitar la producción de leucotrienos tras una provocación alérgica en el laboratorio. Estas dos observaciones pueden explicar los resultados de un ensayo multicéntrico reciente<sup>18</sup> en pacientes con asma aguda en los que se añadió zafirlukast o placebo a la terapia estandarizada. Se comprobó que una gran dosis única de zafirlukast (160 mg) mejoraba el FEV<sub>1</sub> y la disnea, y disminuía el tiempo de estancia en urgencias y los ingresos en el hospital en un 34%.

En muchos pacientes con asma, incluso en los que están tomando fármacos antiasmáticos efectivos, hay una alteración funcional pulmonar residual y un cierto broncospasmo. Los estudios sobre el líquido del lavado broncoalveolar han demostrado niveles aumentados de CysLT en las vías aéreas de los asmáticos comparados con los sujetos sanos<sup>19</sup>. Por tanto, se sugirió que parte de la broncoconstricción de los asmáticos era debida a la presencia de leucotrienos endógenos. En un estudio de 10 pacientes asmáticos, que en ese momento presentaban broncoconstricción y sibilantes torácicos, se demostró que una dosis oral única de zafirlukast (40 mg) causaba una mejoría del FEV<sub>1</sub> del 6% al 7%. Este cambio se producía rápidamente en la primera hora después de la toma; se presentaba en todos los sujetos tratados y al final del estudio, cuando se les daban grandes dosis de salbutamol nebulizado, la diferencia entre los días de tratamiento activos con zafirlukast y de placebo se mantenía con una mejoría adicional de la función pulmonar<sup>20</sup>.

Estas observaciones se confirmaron en otros estudios. Usando el MK-679, que se administraba en *bolus* seguido de perfusión intravenosa durante 6 horas, causó una mejoría del FEV<sub>1</sub> de aproximadamente el 12%. Esta mejoría ocurría inmediatamente después de dar el *bolus* y se mantenía durante las 6 horas del estudio. Cuando el fármaco se continuaba con salbutamol inhalado se producía de nuevo una mejoría adicional en la función pulmonar<sup>21</sup>. Reiss et al<sup>22</sup> estudiaron la acción de montelukast en un grupo de sujetos con asma moderada e intensa, la mitad de los cuales tomaba esteroides inhalados. De nuevo demostraron una mejoría inicial de la función pulmonar con un efecto adicional de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados. El efecto agudo se apreciaba, tanto en los pacientes que tomaban esteroides inhalados, como en los que no lo hacían. Cuando se administraban antileucotrienos a sujetos no asmáticos, no producían cambios de la función pulmonar, lo que indica que, al contrario de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, no son relajantes funcionales de los músculos lisos. Los resultados indican que en el asma sintomática hay una generación continua de CysLT dentro de las vías aéreas. Esto ha sido comprobado por estudios con zileuton que demostraron que, si se administraba de forma aguda, producía una mejoría de la función pulmonar dentro de la primera hora tras la ingesta<sup>11</sup>. Asimismo, estos estudios indican que hay una actividad de los leucotrienos en las vías aéreas incluso en los pacientes que toman esteroides inhalados. El resultado más sorprendente de estos estudios es el hallazgo de una mejoría adicional de la función pulmonar con los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Una explicación sería que la mejoría de la obstrucción bronquial que se produce por acción de los antileucotrienos es debida a sus efectos sobre el edema de la pared bronquial. Otras posibles explicaciones serían que los antileucotrienos y los  $\beta_2$ -agonistas actúen en distintos lugares anatómicos dentro de las vías aéreas, o que los antileucotrienos sen-

sibilicen los receptores agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Estos estudios tienen claras implicaciones clínicas por la posible administración conjunta de antagonistas de leucotrienos con corticoides inhalados y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta y larga<sup>23</sup>.

### **Efectos de los antileucotrienos asociados con diferentes tratamientos**

Se han publicado algunos estudios en pacientes con asma sintomático que no toman esteroides inhalados y los resultados han dependido de la intensidad del asma. En un estudio de pacientes con asma moderada/ intensa con FEV<sub>1</sub> basal del 50% al 80% y reversibilidad a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos del 12%, se administró montelukast a una dosis de 10 mg por la noche y se valoró una mejoría del FEV<sub>1</sub> del 9% en comparación con el placebo. La mejoría del FEV<sub>1</sub> era rápida en el primer día del tratamiento y se mantenía sin evidencia de tolerancia durante las 12 semanas del ensayo. Al dejar la medicación no había evidencia de empeoramiento de la enfermedad y, junto a la mejoría de la función pulmonar, se apreciaron descensos en los síntomas y en el uso de  $\beta_2$ -agonistas de aproximadamente el 30%, así como una mejoría en la puntuación de la prueba de calidad de vida, sobre todo en el dominio de los síntomas. También había reducción de las exacerbaciones de asma definidas como cambios de la función pulmonar y un descenso de los ataques asmáticos definidos como el requerimiento de «tandas» de esteroides orales<sup>24</sup>. Se han demostrado resultados similares con zafirlukast; con 20 mg 2 veces diarias se produjo una mejoría del FEV<sub>1</sub> del 11% en comparación con placebo<sup>25</sup>. El efecto sobre las exacerbaciones asmáticas ha sido confirmado en un metaanálisis de estudios con zafirlukast. En ensayos de al menos 13 semanas de duración las exacerbaciones asmáticas se recogían como un evento adverso y se definían como requerimiento de esteroides orales, necesidad de acudir a servicios de urgencia o ingresos hospitalarios o administración de esteroides inhalados. Todos los estudios demostraron un descenso en la cantidad de exacerbaciones entre los pacientes que tomaban zafirlukast con un resultado global de una reducción del 50%<sup>26</sup>. Los mecanismos por los que los antagonistas de los leucotrienos disminuyen las exacerbaciones de asma son desconocidos, pero pueden reflejar un efecto sobre la inflamación de las vías aéreas.

Diversas normativas nacionales e internacionales para el diagnóstico y tratamiento del asma abogan por el uso de esteroides inhalados en todos los pacientes asmáticos, excepto en los que tienen asma intermitente. Aunque los esteroides inhalados son indudablemente efectivos, en algunos pacientes no se consigue un control completo de su asma y requieren terapia adicional. Este hecho ha justificado la realización de diversos estudios dirigidos a investigar el efecto de los

antagonistas de los leucotrienos en pacientes que toman esteroides inhalados a bajas y altas dosis. La administración de montelukast (10 mg/día) a los pacientes que estaban tomando propionato de beclometasona (PDB) (400 mg) y se encontraban inadecuadamente controlados, produjo una mejoría del FEV<sub>1</sub> del 5% con un descenso asociado en los recuentos de síntomas y el consumo de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>27</sup>. Hay publicaciones preliminares de estudios que comparan la adición de zafirlukast con duplicar la dosis de esteroides inhalados. Con ambas estrategias terapéuticas se consiguen mejorías, pero la función pulmonar es superior con la adición de zafirlukast que doblando la dosis de esteroides inhalados. Este estudio no tiene grupo placebo<sup>28</sup>. En todos estos estudios el patrón de respuestas observadas es una mejoría inicial en la función pulmonar al comenzar el tratamiento con antileucotrienos y que se mantiene durante el estudio.

En la actualidad está demostrado que la adición de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración o, incluso de teofilina, en pacientes tratados con esteroides inhalados ha permitido disminuir las dosis de éstos con similar, o incluso superior, estabilidad clínica. Para poder demostrar este mismo efecto con la adición de antileucotrienos en pacientes tratados con esteroides inhalados, son precisos estudios con gran dificultad metodológica, ya que han mostrado grandes descensos en el consumo de esteroides inhalados, tanto en el grupo tratado con antileucotrienos como en el grupo placebo. Además, aunque los pacientes pueden ser capaces de alcanzar una reducción a corto plazo (2 semanas) en la dosis de esteroides inhalados sin empeorar su asma, pueden tener un riesgo aumentado de exacerbaciones en un período más prolongado. Dos estudios con zafirlukast no pudieron demostrar un efecto mayor en la reducción de la dosis de esteroides inhalados que el placebo<sup>29, 30</sup>. En un estudio cuidadosamente realizado con montelukast los pacientes fueron capaces de disminuir la dosis de esteroides inhalados de una media de 1.600 a 1.000  $\mu$ g antes de ser randomizados en el estudio. Al comenzar el tratamiento activo se produjo una reducción adicional de la dosis de esteroides inhalados. Al final del estudio la dosis media de esteroides inhalados del grupo tratado activamente fue de aproximadamente 500  $\mu$ g comparado con los 700  $\mu$ g del grupo tratado con placebo; esta pequeña diferencia en la reducción de la dosis de esteroides inhalados fue significativa<sup>31</sup>. La capacidad de los antagonistas de los leucotrienos para permitir una reducción en la dosis de esteroides inhalados puede ser relevante en pacientes que los toman a altas dosis y si el resultado pudiese reproducirse en niños constituiría una observación importante si se lograra reducir la dosis de esteroides a niveles por debajo del umbral que afecta al crecimiento del niño.

La razón por la que los antagonistas de los leucotrienos ejercen su acción en presencia de esteroides inhalados es que éstos no pueden prevenir la producción de leucotrienos cuando se utilizan a las dosis habituales en la práctica clínica.

Excepto para el pequeño grupo de pacientes con asma sensible a la aspirina tratados con montelukast y esteroides orales, no ha habido estudios formales del efecto de los antagonistas de los receptores de leucotrienos en el asma «cortico-dependiente». Sin embargo, es interesante destacar que un gran porcentaje de zafirlukast administrado en los Estados Unidos ha tenido como receptores a pacientes que toman esteroides orales, y un patrón similar se observa en el Reino Unido y Escandinavia con la introducción del montelukast y el zafirlukast.

### **Estudios que comparan los diversos antileucotrienos con otros fármacos antiasmáticos**

Existen pocos estudios comparativos entre antileucotrienos y cromoglicato disódico (CGDS). Dos estudios compararon el zafirlukast con el CGDS y no demostraron diferencias entre ambos tratamientos<sup>32,33</sup>. Sin embargo, retrospectivamente está claro que estos estudios se llevaron a cabo en pacientes con asma extremadamente leve, de los que más de un 25% presentaban función pulmonar normal y, por tanto, era difícil valorar posibles mejorías del asma.

Zafirlukast y montelukast han sido comparados con esteroides inhalados a bajas dosis con PDB a 400 µg/día<sup>34</sup>. El resultado de estos estudios fue similar. El estudio con montelukast demostró que el PDB producía aproximadamente el doble de mejoría en la función pulmonar, con mayores efectos en los síntomas y en el uso de agonistas  $\beta_2$ . La cantidad de exacerbaciones en los estudios fue baja, pero la diferencia entre el PDB y montelukast era marginal y ambos mostraban una clara ventaja sobre el placebo. Hubo considerable heterogeneidad de la respuesta a ambos tratamientos, con buenos y malos respondedores en ambos grupos. Similares resultados se obtuvieron con zafirlukast<sup>35</sup> (20 y 80 mg 2 veces al día), comparados con el PDB (400 µg al día). De nuevo el PDB fue más efectivo y se observó una similar heterogeneidad de la respuesta. No está claro si los malos respondedores a una clase de tratamiento pueden ser buenos respondedores a otra clase, o si constituyen un grupo de pacientes más difícil de tratar con cualquier fármaco. Existen algunas publicaciones preliminares que comparan el efecto de salmeterol o zafirlukast (20 mg 2 veces por día) en pacientes sintomáticos, pese a estar tratados con esteroides inhalados. Estos pacientes han mostrado mejorías mayores de la función pulmonar con salmeterol que con zafirlukast.

Recientemente<sup>36</sup> se ha publicado un estudio que compara montelukast con salmeterol en pacientes con broncospasmo inducido por ejercicio. En él se demuestra que la protección de montelukast es similar a la proporcionada por salmeterol en el tercer día de tratamiento y superior a la cuarta y octava semana. Es preciso leer el método de realización del estudio en el que la prueba de esfuerzo se realiza 20 a 24 horas después de la ingesta de 10 mg de montelukast o de 8 a

12 horas después de la inhalación de salmeterol. Es conocido que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración disminuyen su acción protectora con el paso de las horas y desaparece prácticamente a las 12 horas. No podemos atribuir la menor protección solamente a taquifilaxia del salmeterol sino al período transcurrido entre la administración de salmeterol y la prueba de esfuerzo.

### Estudios en niños

En Europa occidental se ha usado poco el montelukast en los niños. Sin embargo, puede ser una alternativa a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada como tratamiento complementario de los esteroides inhalados en el asma pediátrica debido a que produce broncodilatación, proporciona broncoprotección y no desarrolla tolerancia. Asimismo añade una cierta acción antiinflamatoria de la que carecen los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos.

Para intentar probar esta acción antiinflamatoria se ha utilizado la medición del óxido nítrico en el aire espirado (NOE) de pacientes asmáticos pediátricos. Bisgaard<sup>37</sup> demuestra la acción de montelukast disminuyendo un 20% la concentración de NOE, pero debe tenerse en cuenta que la variación intraindividual de NOE en el ensayo era del 38%. El tratamiento con antileucotrienos no logró normalizar la concentración de NOE ni tampoco la eosinofilia en estudios anteriores. Estos resultados indican que montelukast ofrece la posibilidad de un tratamiento que contribuiría en una cierta medida a disminuir la inflamación, pero sería incapaz de controlarla por completo en las vías respiratorias en el asma.

Se ha publicado un estudio de montelukast, a dosis de 5 mg diarios, realizado en niños con asma moderada e intensa que demostró efectos beneficiosos con el tratamiento activo, produciendo una mejoría del FEV<sub>1</sub> mayor del 5% comparada con el placebo<sup>38</sup>. Se observaron también un descenso de los síntomas y de la utilización de los agonistas  $\beta_2$  inhalados. Aproximadamente el 30% de los niños estaban tomando esteroides inhalados y el beneficio se apreció tanto en los niños que inhalaban esteroides como en los que no los utilizaban. Es interesante destacar que la magnitud de la mejoría en los niños no es tan grande como en los adultos. Con salmeterol se aprecia un patrón de respuesta similar, ya que tiende a ser relativamente menos efectivo en los niños que en los adultos. La razón de esta diferencia entre los niños y los adultos no está clara, pero podría tener relación con la existencia de mecanismos relativamente diferentes en el asma de los adultos y de los niños.

### POSICIÓN DE LOS ANTILEUCOTRIENOS EN LAS GUÍAS DE ASMA

Está demostrado que los antileucotrienos son fármacos antiasmáticos eficaces, pero su posición en las normativas y consensos internacionales sobre el tra-

tamiento del asma no está totalmente establecida. Esto se debe a una combinación de factores que incluyen su introducción en la práctica clínica, posteriormente a la publicación de algunas guías, una falta de estudios comparativos con otros fármacos y, en unos momentos en que cada vez es más importante la medicina basada en la evidencia, la ausencia de publicaciones de estudios completos y no informes preliminares como ha ocurrido hasta hace pocos meses. El *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) en su guía de 1998<sup>39</sup> propone a los antileucotrienos como una alternativa a los esteroides inhalados en el escalón II (asma persistente leve), pero indica que los esteroides inhalados son la opción preferente. Aunque los antileucotrienos no se mencionan en muchas guías europeas, los médicos parecen estar usándolos como una terapia adicional en los pacientes que están tomando ya esteroides inhalados u orales y ésta es la única forma en la cual se les permite utilizarlos en algunos países. En Japón, con su conocida tradición de fármacos antialérgicos orales, ha habido un uso bastante amplio del pranlukast. Finalmente, la posición de esta clase de fármacos en el consenso de la NHLBI y en las guías europeas dependerá de futuros ensayos clínicos que incrementarán el conocimiento de su posible mecanismo antiinflamatorio y de su eficacia a largo plazo, particularmente teniendo en cuenta la posibilidad de que el cumplimiento con la medicación oral puede ser mejor.

## LEUCOTRIENOS Y ANTILEUCOTRIENOS EN RINITIS

La rinitis alérgica se caracteriza por los síntomas de prurito nasal, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción nasal. En los casos más intensos y crónicos se puede acompañar de hipertrofia de mucosa nasal y descarga postnasal que resulta de un drenaje sinusal alterado, pérdida del olfato y alteración de la función de la trompa de Eustaquio. Estos síntomas y la destrucción del funcionalismo normal son consecuencia de la liberación local de mediadores de las células activadas de la mucosa nasal a través de interacciones con los receptores de los tejidos diana. A este respecto, la nariz es distinta del tracto respiratorio inferior en su manifestación clínica y las funciones alteradas son secundarias a la estimulación de los componentes neurogénicos, glandulares y vasculares. Las alteraciones no afectan a las fibras musculares lisas de las vías aéreas.

Hay poca información sobre los efectos de los antileucotrienos en la rinitis y los datos obtenidos son conflictivos. Un estudio inicial doble ciego randomizado controlado con placebo realizado durante la estación polínica encontró que zafirlukast<sup>40</sup> reducía el nivel de síntomas entre un 20% a un 30%. Lo que sorprendía de este estudio, en comparación con la información obtenida de estudios con provocación alérgica, era que este compuesto no sólo reducía la obstrucción nasal, sino también la rinorrea acuosa. Esta mejoría no era consistente,

como se vio en un estudio que investigaba 4 dosis distintas de zafirlukast (10, 20, 40 y 100 mg), en el que sólo las dosis de 20 y de 40 conseguían el citado efecto protector, siendo la dosis de 100 mg igual que el placebo.

Utilizando montelukast<sup>41</sup> a 2 dosis distintas (10 y 20 mg/día) en rinitis alérgica estacional no pudo demostrarse ningún efecto sobre los síntomas referidos con respecto al placebo en un período de 2 semanas de tratamiento. La interpretación de este estudio también es difícil; sin embargo, un control de tratamiento positivo con loratadina en un grupo de pacientes paralelo tampoco fue diferente del placebo para reducir los síntomas. La combinación de 10 mg diarios de montelukast con 10 mg de loratadina se evaluó en este estudio como otro grupo de tratamiento. Esta combinación fue significativamente mejor que el placebo para reducir los síntomas en la rinitis y también para mejorar un cuestionario de calidad de vida. Es interesante constatar que tanto el montelukast como la loratadina utilizados aisladamente mejoraban los cuestionarios de calidad de vida en comparación con el placebo, pese a su aparente falta de efecto para disminuir los síntomas de rinitis.

Es evidente que los leucotrienos liberados en relación con la inflamación mucosa contribuyen a la rinitis. Su liberación está demostrada tanto en la rinitis alérgica natural como en la inducida en laboratorio por provocación alérgica y su implicación puede apreciarse tanto desde estudios con provocación como desde la información limitada que se puede obtener a partir de los estudios sobre intervenciones terapéuticas específicas. Con respecto a la generación de los síntomas, su efecto mayor parece estar en la vasculatura nasal, induciendo congestión nasal y exudación de proteínas plasmáticas. La generación de estos mediadores en la respuesta alérgica es una explicación de la falta de beneficio de los antihistamínicos H<sub>1</sub> en el tratamiento de la congestión nasal, en contraste al beneficio de estos fármacos para mejorar el prurito nasal y estornudos y para reducir la rinorrea acuosa. Los escasos casos clínicos sugieren la posibilidad de interacciones más complejas en la patogénesis de la enfermedad, con algunas modificaciones publicadas tanto de los síntomas neuronales como de los vasculares. A este respecto parece haber un beneficio complementario cuando un antileucotrieno y un antagonista H<sub>1</sub> son administrados conjuntamente. El posible papel de la terapia de combinación oral requiere la realización de posteriores investigaciones en la rinitis<sup>42</sup>.

## **SEGURIDAD DE LOS ANTILEUCOTRIENOS. SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS**

Durante la investigación para el desarrollo de los primeros antagonistas de los receptores de leucotrienos fueron desechados muchos de ellos por su escasa efi-

cacia, por sus efectos secundarios o por una combinación de ambos hechos. Los principales efectos secundarios que se producían con los primeros antagonistas afectaban al tracto gastrointestinal y al hígado. Estos efectos han sido cuidadosamente evaluados en los ensayos clínicos de los actuales antileucotrienos. Se ha publicado que montelukast tiene un perfil de tolerancia indistinguible del placebo y no se aprecian incrementos mayores de las transaminasas en los grupos con tratamiento activo comparado al placebo. La incidencia de efectos secundarios con zafirlukast a dosis de 20, 40 y 80 mg 2 veces al día es similar en el grupo de tratamiento activo y en grupo placebo<sup>43</sup>. Con 20 mg 2 veces diarias no hay mayor incidencia de alteraciones en la función hepática que con placebo. Los datos más limitados con dosis diarias dobles de 40 mg no se diferencian del placebo. Parece existir una baja incidencia de elevación leve de transaminasas con 80 mg 2 veces diarias. La experiencia clínica con zafirlukast no ha demostrado mayor incidencia de anomalías funcionales hepáticas comparada con otros fármacos como la ranitidina y la amoxicilina, los cuales no se consideran hepatotóxicos.

Varias publicaciones recientes sugieren la asociación entre el síndrome de Churg-Strauss y los antileucotrienos. El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis sistémica de presentación infrecuente cuyos hallazgos característicos incluyen: infiltración/vasculitis eosinofílica extravascular, eosinofilia periférica y asma. Tanto con zafirlukast como con pranlukast y montelukast no se ha podido encontrar todavía una relación causal entre antagonistas de los leucotrienos y el síndrome de Churg-Strauss. El comienzo de esta afección se ha descrito entre 2 días y 10 meses desde el inicio de tratamiento con antagonistas de los leucotrienos, tanto a dosis estándar como subterapéuticas. En todos los sujetos han aparecido manifestaciones extrapulmonares.

La mayor parte de la literatura sobre el tema ha sugerido que la introducción de los antagonistas de los leucotrienos ha permitido una reducción significativa de las dosis de esteroides, desenmascarando síndromes de Churg-Strauss previamente controlados. Hart<sup>44</sup> evaluó la prevalencia natural del síndrome de Churg-Strauss entre 36 y 80 casos por millón de asmáticos y año. La unidad para la investigación de la seguridad de los medicamentos de Southampton estima que los pacientes tratados con salmeterol tienen una prevalencia de 43 por millón y año y con nedocromil de 62 por millón y año, mientras la prevalencia de síndrome de Churg-Strauss en los tratados con zafirlukast se aproxima a 44-118 por millón y año.

Diversos factores pueden explicar la posible asociación entre el uso de antileucotrienos y el síndrome de Churg-Strauss. En primer lugar, todos los sujetos pueden haber manifestado una forma frustrada o subclínica de síndrome de Churg-Strauss antes de iniciar el tratamiento con antileucotrienos, haciendo manifiesta la enfermedad de forma coincidente.

Hasta la fecha hay una evidencia insuficiente con la que acusar a los antagonistas de los leucotrienos como una causa directa de síndrome de Churg-Strauss. Parece prudente, sin embargo, estar vigilante a la emergencia de síndrome de Churg-Strauss en asmáticos moderados o intensos con síntomas de vías respiratorias altas en tratamiento con antileucotrienos. La presencia de eosinofilia periférica importante y alteraciones en las radiografías de tórax pueden ayudar a la identificación precoz de sujetos que están desarrollando un síndrome de Churg-Strauss<sup>45</sup>.

## FUTURO DE LOS ANTILEUCOTRIENOS

Aproximadamente entre el 40% y el 45% de los asmáticos no responden a los antileucotrienos. Una posible explicación para la falta de respuesta en este grupo de asmáticos es la mutación del gen promotor de la 5-LO, que puede disminuir su expresión y, por tanto, puede haber una respuesta disminuida a su inhibición<sup>46</sup>. De este hecho se puede deducir que en estos asmáticos los leucotrienos no desempeñan un papel importante y el bloqueo de su acción no tiene trascendencia clínica. Drazen publicó<sup>47</sup> una mayor incidencia de alelos mutantes promotores de 5-LO entre los no respondedores cuando los comparó con la población asmática general. No se conoce el mecanismo exacto que produce la variabilidad de la respuesta individual a los antileucotrienos, pero su existencia nos enfatiza la heterogeneidad de la biopatología del asma en los diferentes pacientes. La caracterización molecular de los subtipos de receptores cisteinil-leucotrienos puede suponer un mayor desarrollo de nuevos antagonistas mucho más eficaces o de un espectro de acción más amplio que los fármacos actuales, mediante el conocimiento de la interacción con los subtipos de receptores Cys-LT1 y Cys-LT2. Este desarrollo ayudará a comprender mejor las acciones de los CysLT en otros campos como el de los vasos de las vías aéreas. También se ha sugerido que las variedades genéticas de las enzimas de la vía de la 5-LO producen diversos fenotipos asmáticos. Futuros estudios deben proyectarse hacia las enzimas próximas a la vía de la 5-LO tales como la fosfolipasa A2 (PLA2) y a las proteínas implicadas en la secreción y en la señal de activación de los CysLT<sup>48</sup>.

El mejor conocimiento genético de los subgrupos de respondedores permitirá mejorar la eficacia de los antileucotrienos. En la actualidad no conocemos marcadores que permitan identificar el grupo de pacientes susceptibles de respuesta clínica con el tratamiento de antileucotrienos y poder separarlos del grupo de no respondedores.

Actualmente se conoce poco sobre los efectos de los CysLT y del tratamiento con antileucotrienos en el perfil celular inflamatorio de la pared bronquial y en el remodelado de las vías aéreas. Es en este campo donde deberá compararse

la terapia de mantenimiento con antileucotrienos orales con los esteroides inhalados a largo plazo. Nuevos estudios, a largo plazo, de la inflamación y reparación de las vías aéreas podrán descubrir posibles diferencias de actividad entre los antagonistas de los receptores cisteinil-leucotrienos y los inhibidores de la síntesis de leucotrienos, que bloquean la síntesis de LTB<sub>4</sub> y los otros CysLT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94:187-226.
2. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *J Exp Med* 1940; 30:121-145.
3. Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151:416-435.
4. Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid and homo- $\gamma$ -linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes: monohydroxy acids from novel lipooxygenases. *J Biol Chem* 1997; 252:8.772.
5. Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotriene CA slow reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1979; 76:4.275-4.279.
6. Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarstrom S, Samuelsson S. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature (London)* 1980; 288:484-486.
7. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Eng J Med* 1999; 340:197-206.
8. Drazen JM, Austen KF. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:985-998.
9. Adelroth E, Morris M, Hargreave FE, O'Byrne PM. Airway responsiveness to leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> and to metacholine in patients with asthma and normal controls. *N Eng J Med* 1986; 315:480-484.
10. Laitinen LA, Laitinen A, Hahtela T, Vilkkka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E<sub>4</sub> and granulocytic infiltration into asthmatic airway. *Lancet* 1993; 341:989-990.
11. Liu MC, Dube LM, Lancaster J. Acute and chronic effect of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6 month randomized multicenter trial. Zileuton Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:859-871.
12. Barnes NC, Pujet JC. Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled multicenter clinical study in asthma. *Thorax* 1997; 52:523-527.
13. Jarvis B, Markham A. Montelukast. *Drugs* 2000; 59:891-931.
14. Jarvis B, Adkins JC. Papel de zafirlukast en el tratamiento del asma. *Reimpresión de Disease Manage Health Outcomes* 1998; 4:337-354.
15. Horiuchi T, Castro M. The pathobiologic implications for treatment. *Clin Chest Med* 2000; 381-395.
16. Diamant Z, Grootendorst DC, Veselic-Charvat M, Timmers MC, De Smet M, et al. The effect of Montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist,

- on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:42-51.
17. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14:12-18.
  18. Silverman RA, Chen Y. Zafirlukast improves emergency department outcomes after and acute asthma episode. *Ann Emerg Med* 1999; 34:S1.
  19. Wardlaw AJ, Hay H, Cromwell O, Collins JV, Kay AB. Leukotrienes LTC<sub>4</sub> and LTB<sub>4</sub> in bronchoalveolar lavage in bronchial asthma and other respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:19-26.
  20. Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337:1.062-1.063.
  21. Impens N, Reiss TF, Teahan JA, Desmet M, Rosing TH, Shingo S, et al. Acute bronchodilation with an intravenously administered leukotriene D<sub>4</sub> antagonist MK-679. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1.442-1.446.
  22. Reiss TF, Sorkness CA, Strickler W, Botto A, Busse WW, Kundu S, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, or bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52:45-48.
  23. Barnes NC. Effects of antileukotrienes in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S73-S76.
  24. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. A multicentre, randomised, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998; 158:1.213-1.220.
  25. Sheldon SL, Smith LJ, Glass M. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI-204,219, a leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:618-623.
  26. Barnes NC, Black B, Syrett N, Cohn J. Reduction of exacerbations of asthma in multinational trials with zafirlukast (Accolate). *Allergy* 1996; 51 (suppl 30):84.
  27. Laviolette, M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Puget JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1.862-1.868.
  28. Nayak AS, Anderson P, Kharous BL, Williams K, Simonson S. Equivalence of adding zafirlukast versus double-dose inhaled corticosteroids in asthmatic patients symptomatic on low dose inhaled corticosteroids (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (Pt. 2):S333.
  29. Bateman ED, Holgate ST, Binks BM, Tams IP. A multicenter study to assess the steroid-sparing potential of Accolate (zafirlukast 20 b. d.) (abstract). *Allergy* 1995; 50 (suppl 26):320.
  30. Laitinen LA, Zetterström O, Holgate T, Binks SM, Whitney JG. Effect of Accolate™ (Zafirlukast 20 mg b.d.) in permitting reduced therapy with inhaled steroids: a multicenter trial in patients with doses of inhaled steroid optimised between 800 and 2,000 µg per day. *Allergy* 1995; 50 (suppl 26):320.

31. Lofdahl CG, Reiss TH, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidersberg BC, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
32. Holgate ST, Anderson KD, Rodgers EM. Comparison of «Accolate» (zafirlukast) with sodium cromoglycate in mild to moderate asthmatic patients (abstract). *Allergy* 1995; 50 (suppl 26):319-320.
33. Nathan RA, Glass M, Snader L. Effects of 13 weeks of treatment with ICI-204,219 (Accolate) or cromolyn sodium (Intal) in patients with mild to moderate asthma (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (Pt. 2):388.
34. Malmstrom K, Rodríguez-Gómez G, Guerra J, Villarán C, Piñeiro A, Wei LX, et al, for the Montelukast/Bleclomethasone Study Group. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. *Ann Intern Med* 1999; 130:487-495.
35. Laitinen LA, Naya IP, Binks S, Harris A. Comparative efficacy of zafirlukast and low dose steroids in asthmatics on pm  $\beta_2$  agonists. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl 25): 4.195-4.205.
36. Villarán C, O'Neill SJ, Helbling A, Van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:547-553.
37. Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in Exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1.227-1.231.
38. Knorr B, Matz J, Bernstein A, Nguyen HA, Seidenberg C, Reiss TF, Becker A, for the Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 years old children: a randomised, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279:1.181-1.186.
39. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global initiative for asthma. Asthma management and prevention: a practical guide for public health officials and health care professionals. 1998 NIH publication n°. 96-3659B.
40. Donnelly A, Glass M, Minkwitz MC, Casale B. The leukotriene D4 receptor antagonist, ICI 204:219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1.734-1.739.
41. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant Montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo controlled trial clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:917-922.
42. Howarth P. Leukotrienes in rhinitis. *Am J Crit Care Med* 2000; 161:S133-S136.
43. Barnes NC, Lavins BJ, Miller CJ, Cohn J, Perrin V. Safety and tolerability of zafirlukast («Accolate»), a new treatment for asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (suppl):A663.
44. Hart B. Replacing or reducing high dose oral corticosteroids with alternative asthma controller therapies: implications for leukotriene receptor antagonists. *Eur Respir Rev* 1998; 8:1.056-1.058.

**150** ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS

45. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: the smoking gun. *Thorax* 1999; 54:865-866.
46. Ind P. Anti-leukotriene intervention: is there adequate information for clinical use in asthma? *Respir Med* 1996; 90:575-586.
47. Drazen J. Relationship between 5-LO gene promoter mutations and lung function response to 5-LO inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:A257.
48. Holgate ST, Sampson AP. Antileukotriene therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S147-S153.

# ASMA DIFÍCIL Y DE RIESGO VITAL

Héctor Vereá Hernando, Isabel Otero González  
y Marina Blanco Aparicio

## RESUMEN

Pese a las recientes mejoras en el manejo del asma, no son infrecuentes todavía situaciones en las que el clínico tiene dificultades para controlar adecuadamente al paciente asmático. Asma difícil implica una situación que hace referencia a este hecho y bajo esta denominación se podrían agrupar todos los pacientes que causan problemas de manejo. Pacientes leves con molestias persistentes o enfermos muy graves, a veces con crisis subletales, deben ser incluidos en esta categoría clínica.

En ocasiones los problemas ya se plantean al realizar el diagnóstico de asma. El diagnóstico diferencial debe incluir procesos difusos o localizados de la vía aérea que no reúnen las características de obstrucción reversible. Muchos pacientes en esta situación no deben ser catalogados como asma difícil, sino como proceso asma *like* o pseudoasmáticos, pero que a veces plantean tantas dificultades o más que los asmas reales con problemas de manejo. En otras ocasiones, a pesar del correcto diagnóstico de asma y a pesar del tratamiento correcto, el paciente continúa con mal control. En estos pacientes se deben descartar enfermedades concomitantes o factores externos que justifiquen las exacerbaciones. Otros pacientes responden mal debido a trastornos en el metabolismo de los corticoides o a alteraciones básicas más complejas en los mecanismos de respuesta inflamatoria bronquial. La evolución de estos pacientes puede ser lentamente progresiva con obstrucción poco reversible y exacerbaciones frecuentes o en la forma característica de asma inestable o asma de riesgo vital.

Uno de los motivos más habituales de fracaso en el manejo de estos pacientes es la mala adherencia al tratamiento. En ese sentido, la medida terapéutica más importante es la educación y adiestramiento en la toma de inhaladores. Otras medidas deben incluir una racional combinación de fármacos, con las perspectivas puestas en nuevos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la respuesta asmática bronquial.

## INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

A pesar de los espectaculares avances en el conocimiento de la patogenia y tratamiento de la enfermedad asmática en los últimos años, no es raro que en la clí-

nica diaria nos encontremos con pacientes en los que es complicado mantener el control de los síntomas y función respiratoria. Se calcula que cerca de un 5% de asmáticos no responden al tratamiento convencional. En algunos casos son pacientes que mantienen obstrucción persistente y continúan con síntomas a pesar del tratamiento habitual; en otras ocasiones se trata de enfermos que mantienen períodos de estabilidad, pero que pueden padecer exacerbaciones graves incluso con dosis altas de glucocorticoides<sup>1</sup>.

Estas situaciones, que obligan a replantear el diagnóstico y las razones de la mala evolución, se corresponden con cuadros heterogéneos y sin clara relación entre sí, como el asma nocturna, premenstrual, corticorresistente, corticodependiente, inestable (*Brittle asthma*) y asma de riesgo vital. Todos ellos tienen en común que el manejo de los pacientes se complica y se les suele calificar de «inestables» «refractarios» o «resistentes» al tratamiento, por ello se les denomina asmáticos difíciles<sup>2</sup>. Por tanto, asma difícil es cualquier forma de asma que no responde a la terapia convencional.

Asma difícil no es sinónimo de asma grave. Asma grave hace referencia a pacientes muy sintomáticos, con importante obstrucción de la vía aérea (reducción del FEV<sub>1</sub> por debajo del 60% del teórico) y escasa reversibilidad con broncodilatadores pero susceptible de mejoría con el empleo adecuado de glucocorticoides. No obstante, aunque suele haber una asociación entre gravedad y peores resultados con el tratamiento, a veces la mala respuesta se presenta en enfermos con escasa alteración funcional, clasificados como de asma leve, pero con síntomas molestos y recurrentes.

Como asma de difícil control hay que incluir situaciones en las que falla la respuesta a los corticoides, bien sea por mala cumplimentación, por factores añadidos que modifican la respuesta a los corticoides y por factores intrínsecos o de corticorresistencia. Hay otros pacientes «difíciles» que no pueden ser incluidos en estas categorías, en la mayor parte son pacientes que padecen procesos diferentes del asma, pero que lo simulan, por lo que no es de esperar una respuesta eficaz a los corticoides; no obstante, por las dificultades de manejo que entrañan y las similitudes con el asma difícil, las analizaremos en detalle. Cuando esto no es evidente hay que pensar que la mala respuesta al tratamiento sea debida a insuficiente cumplimentación, a un defecto en la liberación del medicamento en los pulmones, a pseudocorticorresistencia o a corticorresistencia real (tabla 1).

## DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO

### Problemática diagnóstica en el asma

El diagnóstico de asma no siempre es sencillo. Debe tenerse en cuenta que el patrón oro no existe y que las pruebas diagnósticas indican probabilidad más que

**TABLA 1**  
***Causas del asma de difícil control***

---

Diagnóstico inadecuado (no es asma)
Tratamiento inadecuado
Manejo inadecuado de los fármacos
Mala cumplimentación
Ambientales
Alta carga de antígenos
Presencia de irritantes inhalados
Factores médicos asociados
Reflujo gastroesofágico
Nasosinupatía
Infecciones persistentes
Psicológicos
Factores genéticos
Corticorresistencia

---

certeza. Así, muchas veces sólo es posible aplicar criterios imperfectos, que no son totalmente sensibles (una característica que se busca en las pruebas de cribado diagnóstico), ni totalmente específicas (característica de las pruebas que confirman procesos).

El diagnóstico de asma puede establecerse fácilmente cuando se demuestra un patrón obstructivo reversible, definida la reversibilidad como una respuesta del FEV<sub>1</sub> superior al 12% o mayor de 200 ml. No obstante, a veces, en situaciones de asma grave, no es rara la ausencia de reversibilidad. Además, si la exploración es sólo la espirometría, no es excepcional que la obstrucción grave se acompañe de reducción de la capacidad vital forzada (FVC), simulando un proceso restrictivo. Por ello se ha propuesto que en estas situaciones se confirme la prueba después de un ciclo con corticoides orales.

Con respecto al empleo de monitores de flujo espiratorio máximo, muy difundidos a nivel ambulatorio y en Asistencia Primaria, hay que recordar que la respuesta broncodilatadora únicamente puede ser valorada con espirometría<sup>3</sup>, ya que los monitores de pico flujo sólo alcanzan una sensibilidad inferior al 70%. Estos instrumentos son útiles para confirmar el diagnóstico de asma en jóvenes tras carrera libre, ya que su especificidad es elevada. Otra posible aplicación es en la evaluación de la variabilidad de pico flujo mediante registro diario, pero debe tenerse en cuenta que su sensibilidad diagnóstica es baja<sup>4</sup> y su mayor aplicación es en la monitorización y en programas de autocontrol<sup>5</sup>. Sin duda la prueba más

sensible es la broncoprovocación con metacolina, pero debemos tener en cuenta que tampoco es un patrón oro perfecto, ya que su sensibilidad y especificidad oscilan en torno a un 84% y 86%, respectivamente<sup>6</sup>.

Una prueba adicional a considerar es la determinación de eosinófilos en esputo y si no hay expectoración espontánea debe plantearse la inducción con suero hipertónico. Esta prueba permite obtener material suficiente para el recuento de leucocitos y células bronquiales, pero tampoco garantiza el diagnóstico de todos los casos de asma, ya que existe un cuadro de bronquitis eosinofílica, con tos y eosinofilia en esputo, con espirometría normal y sin hiperrespuesta a metacolina<sup>7</sup>. A la inversa, incluso en situaciones muy graves los asmáticos pueden mostrar ausencia de infiltración eosinofílica en la pared bronquial<sup>8</sup>. Su complejidad y dintel diagnóstico no la hacen recomendable para uso rutinario, pero, como ocurre con el óxido nítrico exhalado, puede desempeñar un importante papel como apoyo diagnóstico en casos poco claros.

### Diagnóstico diferencial

Una de las causas habituales de mala respuesta al tratamiento antiinflamatorio es el diagnóstico erróneo. En ese sentido, asegurar exactamente el diagnóstico de asma permite predecir que la respuesta al tratamiento con glucocorticoides inhalados será beneficiosa, y que se seguirá de la desaparición de síntomas, reducción de las exacerbaciones y mejoría en la función respiratoria. Debe evitarse el diagnóstico basado en la respuesta terapéutica, ya que otros procesos tienen una respuesta inicial favorable a los antiinflamatorios pero diferente evolución al asma, y en el manejo de esta enfermedad es importante certificar el pronóstico y el control a corto y a largo plazo.

No sólo es obligado buscar la constatación objetiva del diagnóstico, sino también repasar la lista de los procesos alternativos por las posibles implicaciones de un error. En ocasiones el error repercute en el pronóstico y en aspectos terapéuticos no decisivos, como en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la bronquiolitis constrictiva. Pero en otros casos la trascendencia es mayor, como cuando se trata de un tumor o infección tuberculosa de vías aéreas. En la [tabla 2](#) se muestran los principales procesos que en la infancia y edad adulta plantean problemas con el diagnóstico de asma.

En cuadros leves, con tos seca, sibilantes y «molestias» bronquiales recurrentes, un error no infrecuente es atribuir el diagnóstico de asma a pacientes en los que no se constata ni obstrucción ni hiperrespuesta bronquial. Algunos autores han agrupado a estos procesos como síndrome «asma *like*», denominando así a pacientes sin obstrucción relevante como la disfunción de cuerdas vocales, síndrome de hiperventilación, reactividad disfuncional de vías aéreas, alguna forma

---

**TABLA 2**  
**Diagnóstico diferencial del asma**

---

**Niños**

Bronquiolitis vírica  
 Broncomalacia  
 Fibrosis quística  
 Discinesia ciliar  
 Inmunodeficiencias  
 Cuerpo extraño

**Adultos**

Disfunción de cuerdas vocales  
 Enfisema (EPOC)  
 Tumores de vías aéreas  
 Infecciones de vías aéreas  
 Traqueobronquiomalacia  
 Fallo cardíaco  
 Bronquiolitis (colagenosis, tóxica)  
 Reflujo y aspiración esofágica  
 Amiloidosis bronquial

---

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de Sjögren, asma de los esquiadores, algunos pacientes con síndrome del edificio enfermo, sensibilidad a químicos múltiples y trastornos de vías aéreas asociados a exposición ambiental, pero poco expresivos y que no pueden ser catalogados como asma ocupacional<sup>9</sup>. Algunos casos probablemente pueden presentar un cuadro en el que se combina asma, el síndrome de goteo postnasal y reflujo gastroesofágico<sup>10</sup>, mientras que otros pueden presentar un cuadro de hiperreactividad de vías aéreas extratorácicas con goteo postnasal, faringitis y sinusitis en ausencia de afectación bronquial<sup>11</sup>.

Un problema especial no infrecuente en la práctica clínica es la disfunción de cuerdas vocales<sup>12</sup>. Habitualmente se trata de pacientes jóvenes, del sexo femenino, con trastornos psiquiátricos que suelen seguir un tratamiento regular con prednisona oral a dosis moderadas o altas. Suelen acudir repetidamente a los servicios de urgencia hospitalarios y en alguna ocasión presentan «crisis» graves e incluso llegar a ser intubados. Una clave clínica para identificar este proceso es que los pacientes no presentan sibilantes durante el sueño y que habitualmente empeoran durante la exploración física. El proceso también se sugiere al apreciarse que la máxima intensidad de los sibilantes es en el cuello e identificar un *plateau* en la rama inspiratoria de las curvas de flujo. Mediante fibroscopia se confirma la adducción paradójica en inspiración de dos tercios anteriores de las

cuerdas vocales, con un aspecto típico «en diamante». Pero a veces el diagnóstico se complica porque alguno de estos pacientes también pueden padecer asma.

En ocasiones la disfunción de cuerdas vocales aparece en deportistas, incluso de alto nivel, que se presentan con disnea inadecuada en el transcurso de una competición<sup>13</sup>. Esto obliga a un diagnóstico diferencial muy difícil con el broncospasmo inducido por ejercicio ya que no responden al tratamiento antiasmático.

## CONDICIONANTES DE MALA RESPUESTA

### Enfermedades asociadas

#### *Cumplimentación y factores psicológicos*

Uno de los problemas más constantes en los pacientes con asma difícil es la insuficiente cumplimentación y mala adherencia al tratamiento, aspecto que de manera particular afecta a pacientes crónicos<sup>14</sup> y por lo cual, e independientemente de la gravedad, todos los asmáticos deben ser convenientemente informados, educados y estimulados.

La mala cumplimentación incide especialmente en pacientes con problemas psicológicos. En muchas ocasiones se trata únicamente de un problema cognitivo que se puede solucionar educando al paciente y enseñándole a utilizar correctamente la medicación. Otras veces es un reflejo del estrés y la ansiedad y a veces un trastorno más profundo. Nosotros hemos identificado que el nivel de estudios, ingresos familiares, la gravedad y duración del asma, así como el tratamiento con corticoides influyen en la percepción de calidad del cuidado, el reconocimiento y control y la vulnerabilidad de los pacientes<sup>15</sup>. En pacientes seleccionados puede ser beneficiosa una terapia conductual<sup>16</sup>.

#### *Nasosinupatía*

La patología concomitante de vías altas, en particular la rinitis y sinusitis, facilita la inestabilidad del asma ya que los mediadores inflamatorios de las propias secreciones nasales irritan la mucosa de las vías inferiores<sup>17</sup>. Este tipo de patología es muy constante en los casos con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos, pero es más grave en los pacientes corticodependientes severos. En este grupo hasta un 58% de los casos tienen síntomas graves y afectación sinusal extensa en la tomografía axial computarizada (TAC)<sup>18</sup>. En fases iniciales los síntomas se controlan con antihistamínicos y corticoides tópicos, pero en los casos graves, con gran poliposis nasosinusal se ha propuesto que el tratamiento más agresivo mediante cirugía podría tener consecuencias favorables en la evolución del asma<sup>19</sup>.

### *Reflujo esofagogástrico*

Es otra de las posibles causas que impiden un buen control del asma. El reflujo es muy común en la población general y en pacientes con asma puede dar lugar a empeoramiento debido a reflejo vagal o por aspiración directa del contenido esofagogástrico al tracto respiratorio. Por otra parte, los  $\beta_2$ -agonistas y la teofilina reducen el tono del esfínter esofágico y pueden acentuar el reflujo. Las alteraciones pH-métricas son muy frecuentes (62%) en asmáticos aun sin síntomas de reflujo<sup>20</sup>, por lo que la monitorización del pH esofágico 24 horas puede estar indicada a la mínima sospecha. Aunque la terapia antirreflujo no modifica la función pulmonar, la reducción de ácido mediante un inhibidor de la bomba de protones mejora en algunos casos los síntomas de asma y permite reducir la medicación antiasmática<sup>21</sup>.

### *Alteraciones hormonales*

Son de particular interés ya que hasta un tercio de mujeres muestran agravamiento antes o durante la menstruación y en ocasiones con exacerbaciones graves. Probablemente sea de origen multifactorial ya que si bien los contraceptivos orales pueden controlar los síntomas en algunas pacientes, en otras su uso empeora el curso clínico y al suspender el tratamiento hormonal recuperan la estabilidad<sup>22</sup>. Tampoco se puede prever *a priori* la influencia de los embarazos, aunque es reconocida la tendencia a la recurrencia en pacientes que han sufrido asma durante la gestación. Hasta un 30% de pacientes asmáticas pueden empeorar en la gestación, acentuándose los síntomas entre las 29 y 36 semanas y mejorando en las últimas 4 semanas<sup>23</sup>. También se ha comunicado una influencia negativa al iniciar el reemplazamiento hormonal con estrógenos en mujeres postmenopáusicas<sup>24</sup>.

El hipertiroidismo puede explicar exacerbaciones asmáticas en algunos pacientes, en parte por la acción no selectiva de las hormonas tiroideas en los receptores adrenérgicos. Por ello debe pensarse en este proceso en pacientes que se vuelven difíciles de controlar ya que recuperan la estabilidad del asma tras iniciar el tratamiento de su trastorno hormonal<sup>25</sup>.

### *Vasculitis y granulomatosis*

La vasculitis asociada al asma más característica es la del síndrome de Churg-Strauss y al igual que la aspergilosis broncopulmonar, cursa con manifestaciones radiológicas llamativas y elevada eosinofilia en sangre periférica. El tratamiento exige corticoides a dosis más altas que las habituales en el asma, pero, una vez iniciada la pauta, el trastorno obstructivo bronquial se suele controlar sin dificultad.

## Factores extrínsecos

### *Neumoalergenos*

Entre los factores que contribuyen la falta de control del asma hay que señalar la exposición a alérgenos inhalados no reconocidos en enfermos sensibles a los mismos. Es importante investigar la posible implicación de agentes atópicos no reconocidos. En ese sentido, aunque la sensibilización a cucarachas y al hongo alternaria se han identificado como factores de descompensación en los Estados Unidos<sup>26</sup>, en nuestro medio son los alérgenos de los ácaros los implicados en agudizaciones de niños y jóvenes y podrían justificar algunas exacerbaciones estacionales o episódicas, por exposición masiva. En los últimos años también se ha reconocido que el contacto con mascotas domésticas podría explicar la evolución inestable de algunos casos como ocurre en muchas ocasiones con las exposiciones reiteradas en el ambiente profesional.

Una situación especial es la inhalación ambiental a irritantes y polutantes, fundamentalmente SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y partículas menores de 10 µm (PM10) responsables del aumento de síntomas, consumo de broncodilatadores e internamientos por asma<sup>27</sup>. El tabaquismo pasivo también puede interferir con el tratamiento antiasmático, con pérdida de control y aumento de las exacerbaciones tanto en niños como en adultos<sup>28</sup>.

### *Medicamentos*

Es imprescindible repasar sistemáticamente cualquier medicamento que esté utilizando el paciente con asma mal controlado para excluir la posibilidad de interferencia. Un caso todavía no infrecuente es el de las gotas oftálmicas para el glaucoma y los antiarrítmicos con bloqueadores beta. Un efecto secundario de las primeras generaciones de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina es la tos seca, pero en ocasiones también se han registrado casos de disnea broncoespástica<sup>29</sup>.

Sin embargo, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos suelen producir ataques intermitentes, la mayor parte de las veces muy llamativos, por lo que es sencillo reconocer su causalidad; lo mismo suele ocurrir con comidas y sulfitos.

### *Infecciones respiratorias*

Las infecciones víricas son responsables de la mayor parte de exacerbaciones asmáticas y de inestabilidad clínica residual e hiperreactividad bronquial inespecífica 4 a 8 semanas después de la infección. En años recientes se ha hecho én-

fasis en la posibilidad de que *Chlamydia pneumoniae* fuese la responsable de exacerbaciones recurrentes e incluso que la infección persistente se asociase con asma crónica grave, justificando que el tratamiento con macrólidos podría mejorar el cuadro<sup>30</sup>. También se ha postulado que la infección crónica bronquial con *Mycoplasma pneumoniae* podría perpetuar el asma crónica<sup>31</sup> y, como en el caso anterior, en el mismo sentido es interesante conocer que la claritromicina reduce la hiperrespuesta bronquial y la eosinofilia en asmáticos<sup>32</sup>. Pero, pese a ello, muchos estudios son serológicos y presentan problemas de método relacionados con la dificultad de aislamiento de estas bacterias atípicas y, de momento, aunque sugestivos, no aportan datos concluyentes para atribuirles un papel destacado en la patogenia del asma.

La existencia en algunos pacientes inestables de un moderado descenso en el nivel sérico de inmunoglobulinas y en relación con la gravedad del cuadro asmático, hace aconsejable el estudio de la inmunidad humoral en pacientes con exacerbaciones recurrentes de origen infeccioso<sup>33</sup>.

### Polimorfismos y gravedad asmática

En el momento actual nadie duda de que el asma se produce por una interacción entre factores genéticos y factores ambientales. La herencia en el asma es muy compleja, ya que puede haber un número de genes que predispongan a desarrollar rasgos complejos (herencia poligénica) o diferentes combinaciones de genes en distintos individuos (heterogenicidad genética), siendo necesaria la presencia de algún factor ambiental para que la enfermedad se exprese fenotípicamente<sup>34</sup>.

Aunque los genes implicados en el asma no se conocen con exactitud, al menos cuatro regiones del genoma humano (cromosomas 5q31-33, 6p21.3, 11q13 y 12q14.3-24.1) contienen genes que se han relacionado con el asma. Una manera de desenmarañar los genes potencialmente implicados no sólo en la aparición, sino también en la severidad del asma son los estudios de asociación con genes candidatos. Estudios recientes han demostrado la importancia de la carga genética en la respuesta inflamatoria de la vía aérea del paciente con asma. De este modo se han realizado múltiples estudios que tratan de valorar si determinados polimorfismos en genes candidatos pueden modular la severidad de la enfermedad o la aparición de la misma.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una potente citoquina proinflamatoria regulada por un gen promotor. El polimorfismo TNF $\alpha$  308 (sustitución de glicina por alanina) induce un aumento en la secreción de esta citoquina, con lo cual se especuló con la posibilidad de que podría estar en relación con la aparición de asma o con la gravedad de la misma. No obstante, Louis et al en un es-

tudio reciente observaron que este polimorfismo no confiere mayor susceptibilidad para desarrollar asma ni tampoco lo relacionan con la gravedad<sup>35</sup>.

Otros polimorfismos en relación con la interleuquina 4 (IL-4), directamente implicada en la producción de IgE, se han asociado con la gravedad del asma. Así se ha comprobado que el polimorfismo IL4-589T (sustitución de C por T, en la posición 589, del gen promotor de IL4) está asociado con un aumento de la expresión del gen IL4, niveles altos de IgE *in vivo* y parece ser un factor de riesgo para presentar crisis de asma amenazante<sup>36</sup>.

Otro polimorfismo que ha sido muy estudiado es el del gen que codifica los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. De los polimorfismos identificados mutaciones B<sub>2</sub>-AR16 y B<sub>2</sub>-AR27 (sustitución de glicina por arginina en la posición 16 y sustitución de glutamina por ácido glutámico en la posición 27, respectivamente), tienen una frecuencia suficiente en la población para permitir estudios clínicos<sup>37</sup>.

Los fármacos  $\beta$ -adrenérgicos son muy utilizados en el tratamiento del asma, de forma pautaada o como medicación de rescate. Actualmente se discute si la tolerancia que puede provocar el uso regular de estos fármacos viene determinada por el polimorfismo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. El estudio de Israel et al demuestra que los pacientes con el polimorfismo B<sub>2</sub>-AR16, que utilizan de forma regular  $\beta$ -agonistas, presentan una reducción del pico espiratorio de flujo y consecuentemente podrían beneficiarse evitando el uso regular de los mismos. Esta respuesta no se observa para el polimorfismo B<sub>2</sub>-AR27<sup>38</sup>. Por otra parte, estudios recientes también han demostrado que el uso regular de  $\beta$ -miméticos de acción prolongada en pacientes con el polimorfismo B<sub>2</sub>-AR16 puede provocar un aumento en el número de exacerbaciones de asma, por lo que identificar a estos individuos y ofrecerles una terapéutica alternativa puede tener repercusiones clínicas relevantes<sup>39</sup>.

## Resistencia a corticoides

La mayoría de los pacientes con asma grave tienen una respuesta favorable a la administración de corticoides por vía oral, no obstante un pequeño grupo de pacientes no responden<sup>1</sup>. La proporción de pacientes con asma corticorresistente es desconocida, pero se estima que es inferior a 1/1.000 asmáticos<sup>40</sup>. El término de asma corticorresistente fue introducido en la literatura en 1968 para describir un grupo de asmáticos que tenían una mala respuesta clínica a la administración de dosis elevadas de corticoides. En la actualidad, más que de corticorresistencia se prefiere hablar de insensibilidad a los corticoides, definida como ausencia de respuesta clínica y funcional, (incremento del FEV<sub>1</sub> basal superior al 15%), después de la administración de corticoides orales (40 mg/día

de prednisona), durante un período de 7-14 días<sup>41</sup>. Por lo demás, los pacientes con corticorresistencia muestran la típica variabilidad diurna del flujo espiratorio y tienen respuesta broncodilatadora después de la administración de  $\beta$ -agonistas.

### *Mecanismos de resistencia*

Los corticoides ejercen su efecto al unirse a un receptor localizado en el citoplasma de las células diana. Los receptores se expresan en casi todas las células del organismo con una densidad que varía entre 2.000-30.000 lugares de unión por célula, y en el pulmón humano demuestran un elevado índice de expresión a nivel del epitelio de la vía aérea y del endotelio de los vasos bronquiales<sup>42</sup>. Una vez que el corticoide se une al receptor se forma un complejo que llega al núcleo (translocación), en donde se une a la secuencia de ADN específico en la región promotora del gen de respuesta a corticoides. Existen 2 tipos de respuesta, los que activan la transcripción genética y los que la inhiben, de este modo inhiben la síntesis de mediadores proinflamatorios o estimulan la síntesis de mediadores antiinflamatorios y así reducen la inflamación en la vía aérea, permitiendo controlar los síntomas, mejorar la función pulmonar y reducir la hiperreactividad bronquial.

Los corticoides pueden bloquear los efectos de las citoquinas proinflamatorias de modo indirecto por la activación de la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kappa B (NF-kB) y como resultado inhiben la producción de IL-1 y TNF $\alpha$ , inhiben IL-4, IL-5, IL-6, reduciendo la producción de IgE y la respuesta TH<sub>2</sub>, inhiben IL-3, IL-5 y GM-CSF, disminuyendo el número y función de los eosinófilos, aumentan la expresión de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, previniendo la disminución de la respuesta a los  $\beta$ -adrenérgicos en tratamientos prolongados, aumentan la expresión de la lipocortina-1, que tiene un efecto inhibitorio en la fosfolipasa A<sub>2</sub>, disminuyendo la producción de mediadores lipídicos de la inflamación, como leucotrienos y prostaglandinas e inhiben los macrófagos y la degranulación de las células cebadas.

### *Resistencia primaria*

Es un trastorno hereditario de carácter dominante con expresión variable y caracterizado por niveles elevados de cortisol sérico con ausencia de síntomas y signos de síndrome de Cushing<sup>43</sup>. Hay varios mecanismos implicados en la resistencia familiar a los corticoides, pero no se conoce con exactitud el mecanismo de producción: disminución de la afinidad del cortisol por los receptores, reducción del número de receptores y anomalías en la unión al receptor.

### *Resistencia adquirida*

Se puede producir por varios mecanismos, secundarios a la actividad de la enfermedad en sí misma o a los efectos de la terapéutica:

1) *Disminución de la afinidad del corticoide por el receptor.* Puede estar en relación con la producción de citoquinas IL-2 e IL-4 en la vía aérea. Este trastorno en la afinidad parece estar limitado a los linfocitos T y, al menos *in vitro*, puede revertir cuando se cultivan monocitos de sangre periférica en ausencia de citoquinas, lo cual sugiere que es un defecto adquirido y directamente ligado a la inflamación de la vía aérea. La utilización de dosis altas de corticoides consiguió en la mayoría de los individuos estudiados normalizar la afinidad por el receptor y reducir los marcadores de inflamación en sangre periférica<sup>44</sup>.

2) *Alteración de los factores de transcripción.* En los pacientes con asma resistente a corticoides se observa un aumento de actividad de la AP-1 en los monocitos de sangre periférica. Este aumento de actividad de la AP-1 forma un complejo proteína-proteína con el receptor de glucocorticoide (RG), y de esta manera reduce la respuesta a esteroides. No obstante, el mecanismo por el que se incrementa la actividad de la AP-1 es desconocido.

3) *Contrarregulación de los receptores de corticoides.* La administración por vía oral de dosis altas de prednisona disminuye el número de receptores en los linfocitos de sangre periférica de individuos sanos; lo que no se sabe con exactitud es si dosis elevadas de corticoides inhalados pueden reducir los receptores en la superficie epitelial de la vía aérea

4) *Citoquinas.* La resistencia a los corticoides puede deberse al efecto de las citoquinas en la función de los receptores de corticoides. Elevadas concentraciones de IL-2 y IL-4 disminuyen la afinidad de los receptores en los linfocitos T *in vitro*<sup>45</sup>.

5)  *$\beta$ -agonistas.* Algunos estudios han demostrado que 3 semanas de tratamiento con budesonida inhalada bloquean la respuesta de la vía aérea a la inhalación de alérgenos. Sin embargo, la administración simultánea de budesonida y terbutalina no confiere este tipo de protección. La administración de dosis elevadas de  $\beta$ -agonistas da lugar a un aumento de las concentraciones de AMPc y a la activación de un factor de transcripción CREB que se une al receptor formando un complejo RG-CREB y bloquea la acción de los corticoides. El interés de estos hallazgos es de particular interés en el ámbito clínico<sup>46</sup>.

6) *Hormonas.* El ejemplo es el del empeoramiento de los síntomas de asma en la fase premenstrual, situación en la que se observa una disminución de la respuesta a los corticoides que mejora tras la administración de progesterona<sup>22</sup>. El mecanismo por el que se produce este fenómeno no se conoce con exactitud, pero parece que está en relación con la competición por el receptor.

7) *Infecciones víricas.* Durante la infección por adenovirus la infiltración eosinofílica se hace esteroide resistente posiblemente debido a su capacidad para activar factores de transcripción<sup>47</sup>.

8) *Anomalías farmacocinéticas*. En otras ocasiones la falta de respuesta a los corticoides puede deberse a una interacción medicamentosa, como ocurre con aquellos fármacos que inducen el citocromo P450 (rifampicina, fenitoina, carbamacepina, etc.), aumentando el metabolismo hepático de los corticoides. En otros casos hay que investigar trastornos de la absorción gastrointestinal o fracaso en la conversión de formas inactivas (prednisona) en formas activas (prednisolona), por alteraciones enzimáticas<sup>42</sup>.

## FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

### Asma inestable

El concepto de asma lábil o inestable fue introducido por Turner Warwick para describir un grupo de asmáticos que presentaban amplias variaciones del flujo espiratorio máximo (FEM), con un patrón caótico, a pesar de recibir dosis elevadas de corticoides inhalados. Este concepto fue actualizado por Ayres et al que a su vez proponen clasificar el asma inestable en dos grupos<sup>48</sup>. Como tipo I incluyen a pacientes que a pesar de recibir una dosis elevada de corticoides inhalados (superior a 1.500 µg de beclometasona o su equivalente) presentan una variabilidad diurna del FEM superior al 40% durante más del 50% de un período de observación de 150 días, y como tipo II a pacientes con asma bien controlada y caracterizados por ataques súbitos que ocurren en menos de 3 horas sin un desencadenante claro. Por tanto este segundo grupo es equiparable al asma de riesgo vital con crisis súbitas que trataremos más adelante<sup>1, 2</sup>.

Se estima que su prevalencia es del 0,05%, y más frecuente en mujeres con edades entre 18 y 55 años. En cuanto a los factores responsables de la labilidad bronquial, hay que señalar que estos pacientes presentan un elevado porcentaje de sensibilización a alérgenos comunes<sup>49</sup>. También es muy frecuente la presencia de reflujo gastroesofágico, si bien parece estar relacionado con las elevadas dosis de broncodilatadores que provocarían la relajación de la musculatura lisa esofágica; es decir, parece una consecuencia, más que un factor de riesgo.

Es difícil establecer si el asma inestable está asociada a trastornos de la personalidad o si la propia inestabilidad del asma lleva a un trastorno psicológico. En un estudio de casos-contróles en el que se compararon las respuestas a un cuestionario de salud general, de 29 pacientes con asma inestable frente a 29 pacientes con asma sin esta característica, se observó que la puntuación era significativamente superior en los que tenían asma inestable con relación a los que no la tenían, indicando morbilidad psicológica<sup>50</sup>. Como ya comentamos antes en los pacientes con asma de riesgo vital se ha demostrado disminución de la percepción de la disnea y de la respuesta ventilatoria a la hipoxia durante la medición

de las resistencias inspiratorias, lo cual sugiere que cuando perciben la disnea el grado de obstrucción es muy severo y está próximo a la parada respiratoria<sup>51</sup>. Esta mala percepción de la función de la vía aérea podría ser también un factor relevante en el asma inestable<sup>48</sup>.

En pacientes con asma inestable no es infrecuente que los pacientes reciban dosis tan altas como 30 mg diarios de salbutamol. En ese sentido hay que destacar que *in vitro* se ha demostrado que dosis elevadas de  $\beta$ -agonistas pueden inducir resistencia a los glucocorticoides y contribuir a un mal control del asma. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la infusión continua de terbutalina por vía subcutánea mejora los síntomas, la variabilidad del FEM y puede inducir una respuesta adicional a los broncodilatadores inhalados<sup>52</sup>. La razón por la que la administración en infusión continua es más eficaz que la inhalatoria no se conoce, pero podría estar en relación con alteraciones a nivel de los receptores beta o la existencia de dos poblaciones diferentes en los mismos.

### Asma de riesgo vital

La mayoría de los pacientes con asma presentan crisis de intensidad leve a moderada que responden aceptablemente al tratamiento y sólo un pequeño grupo presentan crisis graves que ponen en peligro su vida<sup>53</sup>. Greenberger et al<sup>54</sup> describieron algunas características comunes en pacientes con asma potencialmente fatal, tales como la necesidad de intubación por parada respiratoria, la acidosis respiratoria aguda, la existencia de dos episodios de neumotórax o neumomediastino asociado a *status* asmático y de dos o más hospitalizaciones por *status* asmático a pesar del tratamiento con corticoides orales. No obstante, para comparar series y definir asma casi fatal o de riesgo vital nos parece más objetivo y reproducible los criterios de Sears<sup>55</sup> y Rea<sup>56</sup>, definidos como crisis que cursan con hipercapnia ( $\text{PaCO}_2$  superior a 50 mmHg) y/o alteración del nivel de conciencia, independientemente de si presentan acidosis o requieren ventilación mecánica.

La forma de presentación puede ser como crisis de asma súbita o crisis subagudas. Las primeras se caracterizan por su rápida instauración en un período de tiempo generalmente inferior a 6 horas en pacientes con asma estable y que responden rápidamente al tratamiento broncodilatador<sup>48</sup>.

Las crisis subagudas son de instauración lenta y progresiva y suelen presentarse en 1 a 2 semanas en individuos con asma crónica severa. Algunos autores identifican un tercer grupo de pacientes, caracterizados por exacerbaciones súbitas después de un período de asma inestable. En las **tablas 3 y 4** se reflejan estas y otras características clínicas y funcionales de un grupo de 55 pacientes atendidos durante el período comprendido entre 1993 y 1997 en nuestro centro<sup>57</sup>. Si bien existía un ligero predominio de mujeres, la diferencia no alcanzó significación estadística.

**TABLA 3**  
**Asma de riesgo vital: características clínicas**

	<i>Forma súbita</i>	<i>Forma subaguda</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
Edad en años	48 (14-80)	47,9 (14-80)	48 (14-80)	ns
Bajo nivel de conciencia	15 (75%)	10 (24%)	25 (41%)	0,0003
Parada respiratoria	13 (65%)	4 (9,7%)	17 (28%)	<0,0001
Casos en VM (%)	14 (70%)	9 (22%)	23 (38%)	0,0005
Duración VM (horas)	26 (1-192)	56,7 (1-168)	40,5 (1-192)	ns
Estancia media (días)	8 (1-27)	11 (3-70)	10 (1-70)	ns

VM: ventilación mecánica

Se admiten varias hipótesis para explicar la evolución a ataques de riesgo vital. Algunos autores aceptan que existe un trastorno de la respuesta normal de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia o una disminución de la percepción de la disnea<sup>51,53</sup>. Otros autores<sup>48</sup> admiten que en los pacientes con crisis súbitas la extrema labilidad bronquial llevaría a una rápida respuesta broncoconstrictora ante un pequeño estímulo, así como a una rápida recuperación después de iniciar tratamiento broncodilatador. La labilidad bronquial también se asocia con la respuesta broncodilatadora, y en este sentido Ulrick et al<sup>58</sup> identificaron que un grupo de pacientes con reversibilidad superior al 50% tenía un riesgo de fallecer más elevado que los pacientes sin respuesta broncodilatadora. En nuestra casuística<sup>57</sup> los pacientes con crisis súbitas tenían un índice de reversibilidad muy elevado (tabla 4) y sus alteraciones gasométricas al ingreso fueron mucho más graves como refleja el hecho de su PaCO<sub>2</sub> de 82,2 ± 9,4 mmHg (pH 7,1) frente a 59,7 ± 3,1 mmHg (pH 7,25) en el grupo subagudo.

Los hallazgos anatomopatológicos apuntan también a diferentes mecanismos en la génesis de los dos tipos de crisis. Los que fallecen después de una crisis subaguda muestran los hallazgos típicos del asma, con pulmones insuflados, tapones mucosos ocluyendo las luces bronquiales y un infiltrado inflamatorio bronquial de predominio eosinofílico<sup>59</sup>. Por el contrario, en los pacientes con crisis súbitas destaca la ausencia de secreciones en la vía aérea y el infiltrado inflama-

**TABLA 4**  
**Asma de riesgo vital: función pulmonar**

	<i>Forma súbita</i>	<i>Forma subaguda</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
FEV <sub>1</sub> % teórico	63 (32-124)	65 (36-118)	65 (32-124)	ns
Reversibilidad FEV <sub>1</sub> %	41 (9-121)	28 (4-69)	34 (4-121)	0,05

torio de predominio neutrofílico con ausencia casi total de eosinófilos<sup>8</sup>. La presencia de neutrófilos no guarda relación con infección demostrable como se ha corroborado por estudios en lavados bronquiales<sup>60</sup> y podría ser debida a la presencia de IL-8 ya que esta citoquina tiene un importante papel en la quimiotaxis de los neutrófilos.

### *Factores de riesgo*

Por las posibilidades de prevención es importante identificar los factores implicados en la aparición de las crisis de asma grave, ya que algunas podrían ser evitables<sup>61</sup>.

1) *Gravedad del asma*. Aunque la mayor parte de pacientes con crisis de riesgo vital tienen asma de intensidad grave o moderada<sup>56, 62</sup>, una proporción no desdeñable de pacientes con asma leve bien controlada también pueden presentar este tipo de ataque grave<sup>4, 22</sup>.

2) *Factores demográficos*. Algunos estudios han observado un mayor número de crisis de asma de riesgo vital en la población joven menor de 30 años, sobre todo en los ataques de instauración súbita. Sin embargo, un análisis multivariado llevó a concluir a Kolbe et al<sup>62</sup> que ni edad ni sexo constituyen por sí solos un factor de riesgo.

3) *Nivel socioeconómico*. Los pacientes con bajos ingresos económicos que viven en el campo o en los suburbios de las ciudades tienen mayor riesgo de sufrir crisis graves. Esta situación carencial condiciona una dificultad para el acceso a los servicios sanitarios y también mala adherencia al tratamiento<sup>63</sup>.

4) *Factores psicológicos*. Se ha demostrado que los pacientes con asma de riesgo vital tienen características psicológicas especiales<sup>61, 64</sup> que pueden influir en la percepción de los síntomas y en la adherencia al tratamiento. Se ha observado una asociación entre la negación de la enfermedad, la alexitimia y el riesgo de sufrir crisis de asma súbita.

5) *Atopia*. Debemos pensar en la inhalación masiva de aeroalergenos cuando haya mucha agregación de casos. En algunos países se ha encontrado una relación entre la sensibilización a *Alternaria alternata* y el riesgo de sufrir crisis de riesgo vital<sup>49</sup>, pero su presencia en otras latitudes es inconstante, y en nuestros casos sólo encontramos un paciente sensibilizado a este hongo frente a 24 casos que lo estaban a ácaros. Una situación particular fue la de las epidemias de soja, como la de Barcelona, en la que se vieron implicados un numeroso grupo de pacientes, algunos con crisis mortales<sup>65</sup>.

6) *Intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos*. Es importante en el tipo súbito<sup>66</sup>, ya que si bien este tipo de reactividad tiene una incidencia en la población asmática global cercana al 5% en una serie de pacientes con asma de riesgo

vital que precisaron ventilación mecánica llegó al 14%, cifra similar a la de nuestra casuística<sup>57</sup>.

7) *Tratamiento antiinflamatorio*. El uso regular de corticoides inhalados en pacientes con asma bronquial reduce significativamente el número de exacerbaciones, la gravedad de las mismas y la necesidad de hospitalización y el riesgo de sufrir crisis de asma de riesgo vital. En el trabajo de Kallenbach et al<sup>67</sup> hasta el 50% de los pacientes que presentaban asma de riesgo vital no habían recibido tratamiento con corticoides inhalados; esta observación se puede constatar también en nuestra serie, ya que sólo el 46% de los pacientes estaban tomando regularmente corticoides inhalados previamente a la crisis, lo que nos lleva a postular que el escaso tratamiento puede ser un factor de riesgo para presentar estas crisis.

8)  *$\beta$ -agonistas*. Durante muchos años se ha especulado con que la administración de dosis elevadas de  $\beta$ -miméticos estuvieran en relación con el riesgo de muerte por asma. Estudios realizados en Inglaterra, Nueva Zelanda y Canadá implicaron el aumento de la mortalidad por asma con el uso de fenoterol en dosis elevadas. No obstante, estudios más recientes como el de Garrett et al<sup>68</sup> ponen en entredicho esta explicación. Tampoco se han encontrado datos que apoyen que los  $\beta$ -agonistas de larga acción como el salmeterol se asocien con el riesgo de presentar este tipo de crisis.

9) *Utilización de recursos sanitarios*. Uno de los factores que influyen en la supervivencia es la tardanza en buscar atención médica, ya sea por una mala percepción de los síntomas o la dificultad de acceso a un centro hospitalario. Otro factor que se ha asociado con el asma de riesgo vital son los ingresos hospitalarios previos y la utilización de los servicios de urgencias en el año previo a la crisis<sup>69</sup>. En nuestra casuística el 53% de los casos había realizado al menos una visita al servicio de urgencias, cifra que supone el doble de la observada por Campbell et al<sup>69</sup>. La utilización repetida de los servicios de urgencias probablemente indique asma inestable y mal controlada, lo que parece ser uno de los mejores predictores o indicadores de riesgo de fallecer por asma.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

Al igual que en otros procesos, las primeras medidas deben ser de tipo general, hay que insistir en la eliminación de los posibles factores de exacerbación, como los inhalantes tóxicos y algunos alérgenos inadvertidos, en particular los de las mascotas (gato) y los de ambiente laboral. La enseñanza de la enfermedad y el correcto manejo de inhaladores deben considerarse obligadas en cualquier paciente, pero de una forma muy especial en los asmáticos de manejo difícil. Debe tratarse de manera adecuada otros procesos coexistentes, como por ejemplo el reflujo. Trabajos recientes han señalado una relación entre asma y obesidad, y en ese sentido se

ha comprobado que la pérdida de peso en asmáticos obesos se acompaña de un mejor control de la obstrucción de vías aéreas<sup>70</sup>, por lo que conviene insistir en pacientes con esta patología en la necesidad de que sigan dietas eficaces.

Con respecto a la medicación, las recomendaciones para el asma grave aconsejan dosis elevadas de corticoides inhalados, eligiendo los más potentes (budesonida, fluticasona o mometasona), y combinándolos con  $\beta$ -agonistas de acción prolongada, a los que se puede añadir bromuro de ipatropio. En proyecto hay varios estudios para confirmar si el tratamiento precoz con glucocorticoides inhalados en asma menos graves podría retrasar la aparición de la evolución maligna.

En pacientes muy sintomáticos hay que recurrir a corticoides orales, que deben administrarse a la mínima dosis eficaz y, a ser posible, en días alternos. La introducción de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos ofrece una nueva alternativa en el manejo del asma refractaria, al permitir reducir la dosis de corticoides inhalados<sup>71</sup>. Algunos estudios han observado el efecto beneficioso de añadir teofilina por vía oral a los  $\beta$ -miméticos de acción sostenida al permitir reducir la dosis de corticoides inhalados<sup>72</sup>, pero es un fármaco con muy mala tolerancia digestiva, por lo que en el momento actual seguimos sin conocer cuál es la mejor combinación terapéutica para este grupo de población.

En los pacientes con asma refractaria que no mejoran con la terapéutica convencional debe asegurarse el uso adecuado de los inhaladores y la buena cumplimentación del tratamiento antes de investigar la resistencia o insensibilidad a los corticoides. Hay que preguntar sobre la toma de fármacos que interfieren el metabolismo hepático de los corticoides. En otros casos hay que indagar acerca de trastornos de la absorción gastrointestinal o alteraciones enzimáticas que interfieran con el metabolismo corticoide<sup>40</sup>.

En pacientes en los que a pesar de un manejo óptimo persistan sintomáticos pueden adoptarse otras alternativas terapéuticas, que pueden incluir ciclosporina, metotrexato, sales de oro, troleandomicina o inmunoglobulinas.

1) *Ciclosporina*. Puede ser una alternativa al tratamiento de los pacientes con asma resistente a esteroides. Es un potente inmunosupresor utilizado en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo. Presenta efectos secundarios importantes, incluso cuando se utiliza a dosis bajas, como hipertensión o insuficiencia renal. Actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T y suprimiendo la síntesis de IL2, IL3, IL4, IL5<sup>73</sup>. Hay al menos 2 estudios publicados en la literatura que analizan el efecto de la administración de dosis bajas de ciclosporina oral (3-5 mg/kg/día) en pacientes con asma corticorresistente. En ambos casos se observa una mejoría en el control de los síntomas y en la función pulmonar en el 50% de los casos<sup>74</sup>. No obstante, el escaso número de pacientes estudiados (55 en total), los efectos secundarios de fármaco y la falta de respuesta universal hacen necesarios más estudios para confirmar su eficacia.

2) *Metotrexato*. Es un inmunosupresor que cuando se administra a dosis bajas (10-15 mg/semana), tiene propiedades antiinflamatorias. Mullarkey et al<sup>75</sup> en un estudio de 31 asmáticos corticodependientes demostraron que la administración de metotrexato permitía reducir la dosis de prednisona en 25 de los pacientes en más del 50%, logrando además una mejoría subjetiva de los síntomas. Sin embargo, estudios posteriores no consiguen demostrar reducciones significativas en el uso de esteroides, cuando comparan la administración de metotrexato con placebo. Si a esta eficacia limitada añadimos su toxicidad, su utilidad puede ser más que cuestionable.

3) *Sales de oro*. El mecanismo de acción de las sales de oro en el tratamiento del asma no se conoce con exactitud, pero parece que podrían inhibir la liberación de histamina por los basófilos, la vía de la lipooxigenasa y reducir la respuesta a la histamina en el músculo liso traqueal. En ese sentido algunos estudios han demostrado que la administración de sales de oro permite reducir la dosis de corticoides y la hiperreactividad bronquial<sup>76</sup>.

4) *Troleandomicina*. Es un macrólido que prolonga la vida media de la metil-prednisolona y probablemente sea la alternativa terapéutica mejor estudiada. La troleandomicina permite reducir la dosis de esteroides, tiene efectos inmunomoduladores y además disminuye la hiperreactividad bronquial<sup>77</sup>. No obstante, sus numerosos efectos secundarios hicieron que su uso no se generalizase.

5) *Inmunoglobulinas intravenosas*. Se han propuesto en el asma grave corticodependiente en función de su papel inmunomodulador inespecífico. Su eficacia es controvertida y teniendo en cuenta su alto coste, dificultades de administración y potenciales efectos secundarios no parece sea una alternativa a otros tratamientos<sup>78</sup>.

Actualmente se encuentran en investigación diversos productos que modulan la respuesta inmunológica mediada por IgE. Una de estas sustancias son los anticuerpos anti-IgE recombinantes humanos que se unen a la IgE libre formando complejos que bloquean la interacción de la IgE con los basófilos y las células cebadas. Este anticuerpo permite reducir el acúmulo de eosinófilos en la vía aérea y es capaz de atenuar la respuesta obstructiva precoz y tardía. La administración regular por vía intravenosa en pacientes con asma moderada-severa y niveles elevados de IgE han permitido un mejor control de los síntomas y reducir la dosis de corticoides por vía oral e inhalatoria<sup>79</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Resp J* 1998; 12:1.209-1.218.
2. Chung KF, Godar P. ERS task force: difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1.198-1.208.

3. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47:162-166.
4. Kunzli N, Stutz EZ, Perruchoud AP, Brandli O, Tschopp JM, Bolongnini G, Karrer W, et al. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. The SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:427-434.
5. Gibson PG. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:17-26.
6. Perpiña M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993; 104:149-154.
7. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:406-410.
8. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1.001-1.008.
9. Löwhagen O. Asthma and asthma-like disorders. *Respir Med*. 1999; 93:851-855.
10. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini CO. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116:279-284.
11. Bucca C, Rolla G, Brussino L, De Rose V, Bugiani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995; 346:791-795.
12. Newman KB, Mason UG, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4):1.382-1.386.
13. McFadden Jr ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma. a physiologic cause for «choking» during athletic activities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):942-947.
14. Diette GB, Skinner EA, Markson LE, Algatt-Bergstrom P, Nguyen TT, Clark RD, Wu AW. Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled beta-agonists and underuse of inhaled corticosteroids. *Arch Intern Med* 1999; 159:2.697-2.604
15. Blanco Aparicio M, Vázquez MI, Juncal S, Gulias A, Álvarez P, Seoane G, Vereá H. Actitudes hacia el asma: revisión de la escala *Asthma Opinión Survey* (AOS) en la población gallega. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:61.
16. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33:538-544.
17. Ozagar A, Dede F, Turoglu T, Uneri C. Aspiration of nasal secretions into the lungs in patients with acute sinonasal infections. *Laryngoscope* 2000; 110:107-110.
18. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:73-80.

19. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13:261-265.
20. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-39.
21. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56:198-204.
22. Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. *Pharmacotherapy* 1999; 19:374-382.
23. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar I, Hoffman C, Sperling W, Zeiger RS. The course of asthma during pregnancy, post-partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:509-517.
24. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B, Speizer FE. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (4 Pt 1):1.183-1.188.
25. Settipane GA, Hamolsky MW. Status asthmaticus associated with hyperthyroidism. *N Engl Reg Allergy Proc* 1987; 8:323-326.
26. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-363.
27. Schwartz J, Slater D, Larson TV, Pierson WE, Koenig JQ. Particulate air pollution and hospital emergency room visits for asthma in Seattle. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:826-831.
28. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106:746-749.
29. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lotvall J, Andren L, Lindholm L, Wiholm BE. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308:18-21.
30. Hahn DL, Burkstein D, Luskin A, Zeitz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:45-49.
31. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:998-1.001.
32. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *An Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:594-598.
33. Ayres JG, Thompson RA. Low IgG subclass levels in brittle asthma and in patients with exacerbations of asthma associated with respiratory infection. *Respir Med* 1997; 91:464-469.

34. Sandford A, Weir T, Paré P. The Genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1.749-1.765.
35. Louis R, Leyder E, Malaise M, Bartsch P, Louis E. Lack of association between adult asthma and the tumour necrosis factor  $\alpha$ -308 polymorphism gene. *Eur Respir J* 2000; 16:604-608.
36. Sandfor P. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCERIB genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:135-140.
37. Molimard M, Marthan R. Polymorphisme genetique et maladie asthmatique. *Rev Mal Respir* 2000; 17:564-568.
38. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:75-80.
39. Taylor R, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term  $\beta$  agonist use: influence of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55:762-767.
40. Barnes P. Steroid resistance and fatal asthma. En: Sheffer AL, and associate editors. *Fatal Asthma*. New York: Marcel Dekker Inc., 1998; 275-306.
41. Lee TH, Brattsand R, Leung DYM. Corticosteroid action and resistance in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 154 (suppl):S1-S79.
42. Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:771-782.
43. Lamberts SWJ, Kioper JW, De Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43:385-388.
44. Spahn J, Leung DY, Surs W, Harbeck RJ, Nimmagadda S, Szeffler SJ. Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respi Crit Care Med* 1995; 151:1.709-1.714.
45. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher FR, Leung DYM. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid-receptor binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151:3.460-3.466.
46. Wong CS, Wamedna I, Pavord ID, Tattersfield AE. Effect of regular terbutaline and budesonide on bronchial reactivity to allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1.268-1.278.
47. Yamada K, Elliott WM, Hayashi S, Brattsand R, Roberts C, Vitalis TZ, Hogg JC. Latent adenoviral infection modifies the steroid response in allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:844-851.
48. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53:315-321.
49. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-363.
50. Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, Cayton RM, Ayres JG. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case control study. *Clin Exper Allergy* 1997; 27:1.151-1.159.

51. Kikuchi Y, Shinichi O, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1.329-1.334.
52. Ayres JG. Subcutaneous terbutaline in the management of brittle asthma. *Br J Hosp Med* 1992; 47:569-571.
53. McFadden ER Jr. Fatal and Near-fatal asthma. *N Engl Med J* 1991; 324:409-411.
54. Greenberger PA, Patterson R. The diagnosis of potentially fatal asthma. *NER Allergy Proc* 1988; 9:147-152.
55. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, O'Donnell TV. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *NZ Med J* 1985; 98:271-275.
56. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41:833-839.
57. Otero I, Vereá H, Montero C, Lorenzo J, Carballal J, Tabara J, Valiño P. Risk factors in severe life-threatening asthma (SLTA). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 153:A624.
58. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108:10-15.
59. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, et al. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in airway submucosa. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:713-719.
60. Lamblin C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Saulnier F, Marquette CH, Wallaert B, Tonnel AB. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:394-402.
61. Plaza V, Serrano J. Asma fatal o casi fatal. Experiencia española. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (suppl 3):13-18.
62. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma in adults: demographics, health care, and management of the acute attack. *Thorax* 2000; 55:1.007-1.015.
63. Molfino NA, Slutsky AS. Near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:981-990.
64. Sureda B, Plaza V, De Pablo J, Giner J, Picado C, Casán P, Sanchís J. Variables psicológicas en el asma de riesgo vital. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (suppl):69.
65. Antó JM, Sunyer J, Rodríguez-Roisín R, Suárez-Cervera M, Vázquez L and the Toxicoepidemiological Committee. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320:1.097-1.102.
66. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985; 85: 386-391.
67. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, Thornton AS, Blott JA, Smiyh C, et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 1993;95:265-272.
68. Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH. Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity. *Thorax* 1996; 51:1.093-1.099.
69. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM, et al. A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South-Australia. *Eur Respir J* 1994; 7:490-497.

70. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118:1.315-1.321.
71. Loffdahl C-G, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomized, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Br Med J* 1999; 319:87-90.
72. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1.412-1.418.
73. Kaufman Y, Chang AE, Robb RJ, Rosenberg SA. Mechanism of action of cyclosporin A: inhibition of lymphokine secretion studies with antigen-stimulated T Cell hybridomas. *J Immunol* 1984; 133:3.107-3.111.
74. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporine in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339:324-328.
75. Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112:577-581.
76. Nimmagada SR, Spahn JD, Leung DYM, Szeffler S. Steroid-resistant asthma: evaluation and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:345-356.
77. Kamada AK, Hill MR, Iklé DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:873-882.
78. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmon GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91:126-133.
79. Milgrom H, Flick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341:1.966-1.973.

# AUTOCUIDADOS, PSICOMORBILIDAD Y ADHERENCIA EN EL ASMA

Susana de la Fuente Lumbreras y Julio Ancochea Bermúdez

## RESUMEN

La implantación de un programa estructurado de autocuidados es una medida efectiva en términos de reducción de la morbilidad y control de la enfermedad asmática, mejorando la calidad de vida autopercebida e implementando el grado de adherencia del paciente. Es, por tanto, una medida preventiva y una estrategia terapéutica complementaria que puede ayudar además a reducir la carga económica que el asma conlleva.

Por otro lado, están perfectamente identificados toda una serie de factores de orden psicosocial que contribuyen a la comorbilidad y determinan de alguna manera la evolución del asma. Es imprescindible detectar precozmente y actuar directamente sobre los problemas emocionales de nuestros asmáticos. Debe incluirse este aspecto en el diseño de los programas educativos para asmáticos.

El problema de la no adherencia es complejo y de etiología multifactorial, en muchos casos difícil de definir. Disponemos de métodos directos e indirectos para detectarla, si bien la adherencia/no adherencia es difícilmente «medible». Obviamente resulta necesario fomentar la adherencia del paciente asmático utilizando distintos tipos de estrategias que han demostrado ser eficaces en este sentido.

## INTRODUCCIÓN

La investigación en el asma no sólo va dirigida a profundizar en la historia natural de la enfermedad y su tratamiento, sino también en aquellos aspectos relacionados con la alteración del estilo de vida y el impacto psicosocial que produce, buscando nuevas formas de abordaje a estos problemas.

La educación del paciente asmático constituye uno de los frentes de abordaje que se ha postulado podrían contribuir a combatir la elevada morbimortalidad del asma<sup>1</sup>. Es importante conseguir que el paciente se haga partícipe y asuma responsabilidades en el proceso de prevención, tratamiento y control de su enfermedad de forma conjunta con el personal sanitario. Sin embargo, la utilidad práctica de los programas de autocuidados y el tipo de beneficios que éstos

pueden aportar siguen siendo controvertidos. Así, por ejemplo, algunos estudios han encontrado discrepancias entre el nivel de conocimientos adquiridos por el paciente y el comportamiento real que éste tiene a la hora del manejo de su enfermedad, que con cierta frecuencia no se ajusta a las recomendaciones dadas<sup>2</sup>.

A raíz del aumento de mortalidad por asma que experimentó Nueva Zelanda en los años sesenta se llevaron a cabo una serie de iniciativas para combatir la morbimortalidad de esta enfermedad, considerándose prioritaria la estrategia educativa. Por un lado, se hicieron campañas educativas a nivel nacional facilitando material didáctico a usuarios y profesionales sanitarios y, por otro, se realizaron planes de autocuidados ajustados a las necesidades de los pacientes. Sin embargo, en la puesta en marcha de estas estrategias no se tuvieron en cuenta determinados factores de tipo social, económico y psicológico que pueden influir en el éxito de las mismas<sup>3</sup>.

Dada la complejidad del asma es preciso tener en cuenta toda una serie de factores entre los que se encuentran los psicológicos, que no sólo afectan a la evolución de la enfermedad, sino que también pueden influir en el grado de eficacia de un programa de automanejo. Autores como Kolbe et al<sup>3</sup> al analizar los resultados de la experiencia en Nueva Zelanda ponen de manifiesto la importancia de este hecho. A pesar de ello apenas se ha investigado en este sentido. Resulta, pues, necesario profundizar en el tema y sopesar su verdadera magnitud.

En otro orden de cosas es difícilmente discutible la importancia de que el paciente cumpla adecuadamente el tratamiento y las recomendaciones dadas por el profesional sanitario acerca del manejo de su enfermedad. La adherencia al tratamiento es uno de los puntos claves en la consecución del control de la enfermedad y la realización de programas educativos es una de las medidas que se contemplan para incrementar dicha adherencia.

A pesar de la dificultad que conlleva llevar a la práctica un programa educativo sobre asma, consideramos imprescindible que éste contemple de forma global todos aquellos factores que determinan el curso de la enfermedad para que realmente pueda ser eficaz.

## **AUTOCUIDADOS EN EL ASMA**

La relevancia de la educación en el asma se reconoce desde 1950, y su implementación en diversos países se contempló con el objeto de mejorar el nivel de conocimientos del paciente asmático sobre su enfermedad y, de esta forma, incrementar su adherencia al tratamiento y disminuir la morbilidad concomitante. Numerosos estudios demuestran su utilidad en la reducción y racionalización de la utilización de recursos sanitarios y el consumo de medicación antiasmática<sup>4, 5</sup>.

Los programas de autocuidados se conciben sobre 3 pilares fundamentales: a) la identificación y control de los factores desencadenantes; b) la monitorización regular de la función pulmonar mediante medición del pico flujo espiratorio (medida sobre cuya utilidad existe controversia actualmente), y c) la realización de una adecuada terapia farmacológica<sup>6-10</sup>.

Con vistas a conseguir tales objetivos podría establecerse una estrategia educativa basada en los siguientes puntos (fig. 1):

- 1) Transmitir al paciente información básica sobre la fisiopatogenia de su enfermedad mediante mensajes claros, breves y adaptados a su nivel de comprensión<sup>6-9</sup>.
- 2) Advertirle de los posibles factores desencadenantes de su enfermedad y de la necesidad de evitarlos como medida preventiva de las crisis.
- 3) Argumentar la utilidad de la monitorización de la función pulmonar mediante el registro del flujo espiratorio máximo, sobre todo en los casos de reaguización.
- 4) Enseñarle una correcta técnica inhalatoria, siendo ésta una medida esencial para optimizar la eficacia de la medicación.
- 5) Entrenarle en ejercicios de autocontrol y fisioterapia respiratoria.
- 6) Instaurar una estrategia de actuación eficaz de forma que el paciente sepa qué pasos seguir ante la presentación de una crisis, comenzando el tratamiento

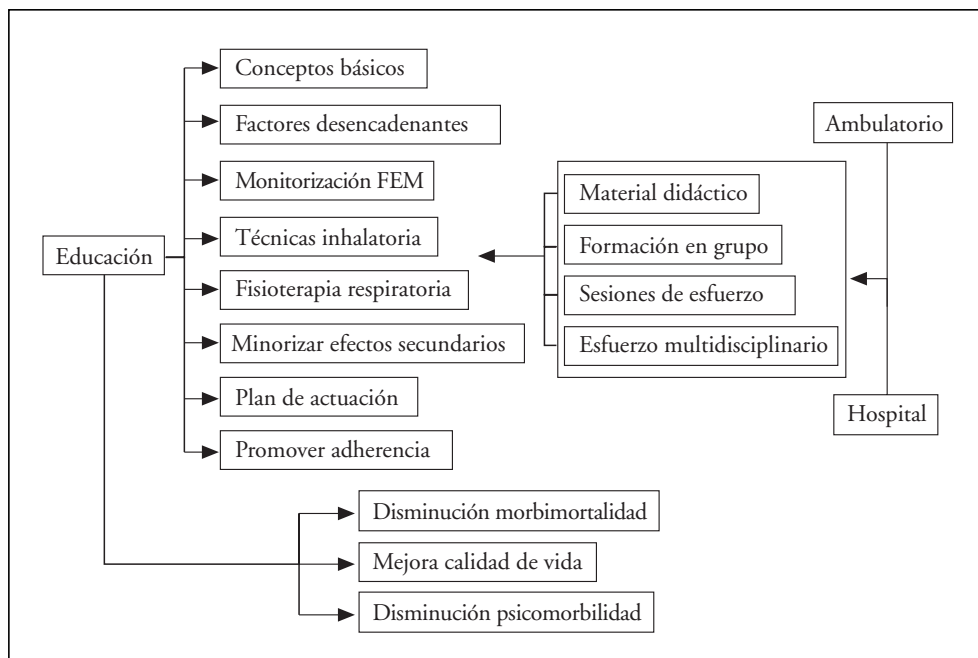


Figura 1. Algoritmo de los principios básicos de los autocuidados.

de forma precoz él mismo y sabiendo qué nivel sanitario utilizar (atención primaria, especializada, urgencias, etc.) cuando se presente<sup>11</sup>.

7) Implementar su nivel de adherencia al tratamiento según el consejo del personal sanitario.

Dicha formación puede ser individualizada o bien en grupo, considerándose esta última más efectiva<sup>12</sup>. Una forma aceptada de llevarla a cabo es mediante la realización de sesiones periódicas, no extensas (de no más de 2 horas de duración) y en grupos de 10 a 12 personas. Es necesario una infraestructura adecuada para poder realizar dichas sesiones de forma óptima, favoreciendo así la comunicación y cooperación. Igualmente se ha de proporcionar al paciente material didáctico que le ayude a asimilar la información, fundamentalmente unas directrices por escrito que incluyan todas aquellas instrucciones sobre manejo de la medicación y pautas de actuación ante una crisis, individualizando cada caso<sup>3,4</sup>. Es importante que exista una colaboración activa entre los profesionales de enfermería, fisioterapeutas y médicos, estableciéndose así un equipo multidisciplinario de trabajo<sup>3</sup>.

Aunque consideramos que el marco idóneo de desarrollo es el ambulatorio, existe la posibilidad de iniciar los autocuidados durante el ingreso hospitalario, impartiendo al paciente unas nociones básicas que pueda posteriormente desarrollar.

Para que exista una continuidad en el tiempo y el paciente incorpore definitivamente dichas pautas de actuación en su vida diaria, hemos de reforzar dicha información periódicamente mediante realización de nuevas sesiones o bien trabajando de forma individual con cada enfermo<sup>13</sup>. De hecho es fundamental el tiempo de seguimiento de los pacientes involucrados en un programa de autocuidados, ya que es a partir de los 2 años cuando se empieza a observar significativamente una reducción en la morbilidad de los mismos, en función de su cambio de actitudes<sup>14</sup>.

Todo ello repercute no sólo en la morbilidad asociada al asma, sino también en la calidad de vida autopercibida que, en nuestra experiencia, mejora de forma significativa si realizamos una evaluación a largo plazo de la misma.

## PSICOMORBILIDAD EN EL ASMA

### Epidemiología

Los datos publicados de estudios realizados hasta el momento indican la existencia de unos altos índices de psicomorbilidad en el asma<sup>15,16</sup>. Basándonos en los resultados obtenidos con instrumentos de cribaje (concretamente con la escala de Goldberg), dicha incidencia se situaría en nuestra población de asmáti-

cos en torno al 32%. La prevalencia de trastornos de presión en asmáticos (se estima en un 15%) y de ansiedad (hasta un 57%) supera ampliamente la de la población general<sup>3</sup>. La coexistencia de psicopatología y asma es un tema en continuo debate, cuya resolución podría ayudarnos a comprender determinados aspectos todavía desconocidos de la enfermedad y contribuir a conseguir un mejor control de la misma.

### Interacciones psicobiológicas

Es posible que existan asociaciones entre determinados factores biológicos (como alteraciones anatómicas o fisiológicas) y ciertos trastornos psiquiátricos que podrían ser significativas en el asma y hacer más vulnerables a este tipo de pacientes (fig. 2).

En este sentido se ha postulado que los ataques de pánico podrían deberse a *un incremento de sensibilidad de quimiorreceptores bulbares*. Se ha visto que dichos ataques pueden inducirse mediante la inhalación de CO<sub>2</sub>, infusión de ácido láctico o mediante hiperventilación, posiblemente a través de isquemia intraneuronal cerebral. Esto podría producirse en pacientes con una obstrucción crónica de las vías aéreas en los que la hiperventilación constituiría una respuesta psicológica al nivel crónicamente elevado de CO<sub>2</sub>. Se ha especulado con la posibilidad de que esto ocurra en aquellos asmáticos en fallo respiratorio o en aquellos que tengan una determinada anomalía neurofisiológica o neuroanatómica<sup>17, 18</sup>. También se ha planteado que la región parahipocámpica podría tener alguna alteración determinada genéticamente en este tipo de pacientes.

Una de las teorías psicobiológicas gira en torno a la hipótesis de la existencia de una *vía colinérgica* que fuese responsable de los lazos de unión existentes en-

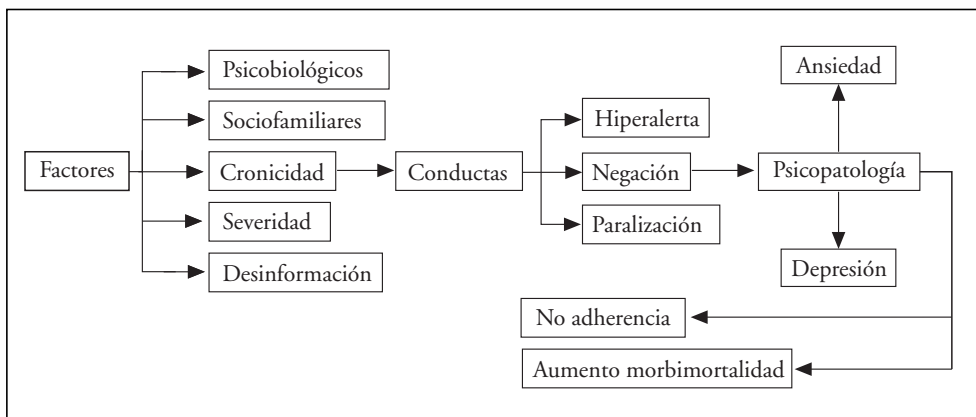


Figura 2. Algoritmo de la psicomorbilidad en el asma.

tre depresión y muerte por asma, y tuviese también una relación causal de los trastornos de ansiedad hallados en los asmáticos<sup>17,19</sup>.

Otro dato que habla en favor del componente biológico en los trastornos de ansiedad de los asmáticos y de la predisposición genética de éstos a padecerlos, es la existencia de un mayor número de antecedentes de enfermedad psiquiátrica entre los familiares de los asmáticos con psicopatología que entre los que no la padecen<sup>15,20</sup>.

Yellowlees et al<sup>17</sup> observaron que aquellos pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos no sólo mejoraban de su trastorno psiquiátrico, sino que incrementaban su estado funcional asmático. En este sentido, Sugihara et al y Meares et al demostraron que la amitriptilina aminoraba los síntomas de asma, incluso en pacientes con estatus asmático o con ataques recurrentes de asma<sup>17</sup>. Igualmente se está investigando sobre la utilidad de la imipramina en pacientes con asma alérgica<sup>21</sup>.

Sin embargo, a la hora de instaurar un tratamiento la coexistencia de ambas patologías (psiquiátrica y asmática) puede suponer un problema, ya que determinados fármacos como las benzodiacepinas pueden tener un efecto contraproducente sobre el asma, de la misma manera que los broncodilatadores pueden exacerbar la clínica ansiosa. Es importante, por tanto, discernir cada caso particular<sup>17</sup>.

## El asmático y su entorno

La actitud que adopta el asmático ante su enfermedad está estrechamente relacionada con el contexto social en el que vive (fig. 2)<sup>17</sup>. El entorno familiar y profesional del paciente influye en la vivencia que éste tiene de la enfermedad. Así, puede ejercer bien un papel favorecedor de la buena evolución del asma y protector de la aparición de trastornos psiquiátricos o bien ser un elemento desorganizador y suponer un factor de riesgo de la morbimortalidad de la enfermedad<sup>20</sup>. Autores como Strunk et al consideran que la existencia de conflictos emocionales en la familia del paciente, probablemente en relación con el estrés producido por la propia enfermedad, pueden desempeñar un papel causal en el desarrollo de episodios de asma de riesgo vital<sup>22</sup>.

Por otra parte, el asma es una enfermedad estigmatizada y con cierta frecuencia mal aceptada por la sociedad. En determinados círculos (profesionales, relaciones personales, etc.) las actitudes son contrarias a la necesidad o uso de medicación, de forma que los asmáticos se pueden sentir relativamente marginados y adoptar mecanismos de defensa como la «negación» o la «evitación».

Si el asmático crece en un ambiente con escaso soporte familiar y social, desarrollando una personalidad dependiente y carente de autoestima, y a su vez los

profesionales sanitarios no contemplan este tipo de necesidades psicosociales, seguramente será más vulnerable y tendrá una mayor predisposición a padecer trastornos psiquiátricos.

### Tipo de psicopatología en el asma

Los dos tipos de patología psiquiátrica más prevalentes en el asma son los trastornos de ansiedad y depresión (fig. 2).

La *ansiedad* en los asmáticos consiste en el desarrollo de un temor patológico y desproporcionado a la aparición de crisis, provocando conductas de evitación de todas aquellas situaciones que pueden desencadenarlas o que de alguna forma asocian a las mismas. Al igual que en la población general, este trastorno es más frecuente en las mujeres. Los pacientes viven en un estado de alerta continua<sup>23</sup> que les lleva a interpretar erróneamente determinados estímulos ambientales, generando conductas generalmente erróneas. Así, ante la presentación de una crisis no es infrecuente que respondan de manera inadecuada, bien mediante una reacción de negación de la misma o bien con una respuesta exagerada que en cualquier caso les conduce a la falta de una actitud eficaz ante las mismas.

Este tipo de pacientes refieren padecer mayor sintomatología (disnea, opresión torácica, etc.) que aquellos pacientes con la misma situación funcional, pero sin trastorno de ansiedad<sup>24,25</sup> en relación probablemente con una percepción anormal de los estímulos respiratorios. En sentido opuesto, la clínica asmática puede también desencadenar síntomas de ansiedad en los pacientes, en cuyo caso se crearía un «círculo vicioso» de difícil resolución<sup>17, 26</sup>.

Estos asmáticos son además mayores consumidores de medicación y hacen un mayor uso (a menudo inapropiado) de los recursos sanitarios. Por tanto presentan una mayor morbimortalidad en relación con el asma y peor calidad de vida<sup>1,27</sup>.

Por otro lado, los pacientes con *trastornos depresivos* vivencian su enfermedad de forma igualmente inadecuada, aunque muy distinta a la de los ansiosos. Presentan una tendencia a no reconocer sus síntomas, minimizándolos. Toman una actitud de «evitación»<sup>21</sup> de la enfermedad, no actuando de forma precoz ante la presentación de una crisis y no presentando una buena adherencia al tratamiento y recomendaciones dadas por el médico. Todo ello deriva en un agravamiento del asma<sup>28</sup> y unos mayores índices de ingresos y visitas a urgencias<sup>29, 30</sup>. Autores como Miller señalan que la coexistencia de depresión y asma constituye una «mezcla letal»<sup>19</sup>, siendo uno de los posibles factores asociados al asma de riesgo vital<sup>30, 31</sup>.

Además no debemos olvidar que el asma, debido a su condición de cronicidad, puede ser por sí mismo un factor causante de la aparición de clínica depre-

siva, en cuyo caso, y al igual que en la ansiedad, existiría una relación bidireccional entre ambos trastornos.

### Perfil del asmático con psicopatología

Autores como Benjamin<sup>32</sup> y Janson et al<sup>24</sup> no encontraron diferencias significativas entre la salud mental de los asmáticos respecto a la de los no asmáticos, como tampoco pudieron demostrar un perfil psicológico que fuese típico de este tipo de pacientes. En nuestra experiencia sí existen determinadas características que nos podrían ayudar a realizar un perfil diferencial de los mismos. Así, por ejemplo, en cuanto a la distribución por sexo y edad, se trata de pacientes con una edad media más alta, existiendo un claro predominio de mujeres respecto a hombres. Presentan, además una edad de aparición del asma más temprana y mayor deterioro funcional respiratorio<sup>33</sup>.

Por otro lado apenas se ha estudiado el perfil emocional de los asmáticos en función de la gravedad de la enfermedad<sup>34</sup>, siendo escasos los estudios realizados en pacientes con asma grave, precisamente aquellos que más morbimortalidad presentan<sup>35</sup>.

Probablemente el motivo de que ciertos autores no hallaran diferencias en las tasas de enfermedad mental entre asmáticos y no asmáticos, se deba a que no realizaron el estudio en función de la severidad, utilizando mayoritariamente casos leves.

De hecho, Chetta et al<sup>36</sup> comprobaron que el grado de severidad del asma estaba ligado de una forma significativa a la presencia de alteraciones psicológicas y a una pobre percepción de la disnea. Este grupo encontró que los pacientes con asma más severa tenían unos índices de hipocondriasis —medido mediante la escala *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI)— significativamente más elevados que aquéllos con asma leve o moderada. Además, los pacientes con asma grave de larga evolución presentaban una menor sensibilidad a la disnea que, junto con las alteraciones psiquiátricas de negación y depresión, podía contribuir a la mayor mortalidad en este subgrupo de pacientes (fig. 2).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestra población de asmáticos cuyas tasas de psicomorbilidad difieren de forma significativa entre los tres grupos de severidad; de hecho, el cribaje llevado a cabo con la escala de Goldberg mostró un aumento en la incidencia de patología psiquiátrica en función de la gravedad de la enfermedad. Igualmente, el estudio realizado mediante la escala de apoyo social Duke-Unk evidenció una menor percepción subjetiva del apoyo social recibido por parte de los pacientes con asma grave respecto al grupo leve-moderado<sup>33</sup>.

## Instrumentos de medida

Básicamente, la valoración de la psicopatología se puede llevar a cabo de 2 formas: mediante la realización de una entrevista psiquiátrica (método que valora al enfermo de una forma directa y puede aportar una información detallada y un diagnóstico preciso) y mediante la utilización de instrumentos psicométricos de medida (cuestionarios).

Los cuestionarios, aunque no realizan una valoración del enfermo tan precisa como puede ser la de la entrevista psiquiátrica, aportan aspectos del enfermo y de la enfermedad que normalmente no analizamos y que, por otra parte, tienen una función complementaria de los parámetros que habitualmente medimos. En este sentido, pueden valorar cómo percibe el enfermo su enfermedad y las consecuencias emocionales que ésta conlleva por tratarse de un proceso crónico.

Hay diversas clasificaciones de estos instrumentos, siendo la propuesta por Guyatt la más extendida<sup>37</sup>:

1) *Instrumentos específicos*. Incluyen información relacionada con uno o varios tipos de patologías específicas. Son más sensibles que los genéricos para observar cambios evolutivos de los pacientes.

2) *Instrumentos genéricos*. Aunque menos sensibles al cambio, pueden evaluar todo tipo de pacientes y patologías. Son más útiles para valorar la población en general y poder establecer valores de referencia. Además permiten realizar comparaciones entre grupos de pacientes o enfermedades distintas.

El *Cuestionario de Salud General de Goldberg* (GHQ) se ha convertido en el punto de referencia para los cuestionarios de cribaje psicopatológico en la población general y en pacientes no psiquiátricos<sup>34</sup>. Su sensibilidad y especificidad superan el 80% y es autoadministrado. Existe una versión reducida de 28 ítems que se contesta en 3-4 minutos<sup>38</sup>. La valoración de los ítems propuesta por Goldberg es dicotómica, de sencilla corrección y buen poder de discriminación. Este cuestionario no está diseñado para efectuar un cribaje de toda patología psiquiátrica, restringiéndose a los casos con posibles diagnósticos «no psicóticos».

Se divide en 4 subescalas cuyas medidas no son independientes y que, de acuerdo con la validación realizada por Lobo et al<sup>38</sup>, evaluarían las siguientes esferas: a) percepción de «síntomas somáticos»; b) síntomas de «ansiedad y depresión»; c) disfunción social, y d) valoración de trastornos de depresión. Esta última subescala es la que mayor correlación guarda con el grado de severidad psiquiátrica.

El apoyo social es una variable de interrelación entre el individuo y las personas que le rodean que ha demostrado tener relación con el estado de salud. La existencia de un apoyo social adecuado tiene un efecto amortiguador ante los elementos de estrés ambientales, disminuyendo su impacto como factores de

riesgo de distintas enfermedades con componentes psicosomáticos y los trastornos depresivos y ansiosos. Por ello es interesante cuantificar la percepción subjetiva que tienen del mismo los asmáticos. Esto lo podemos hacer mediante el *cuestionario de Apoyo Social Funcional de Duke-Unk*.

Está formado por 11 ítems que recogen la opinión del individuo sobre la disponibilidad de las personas capaces de ofrecer ayuda ante las dificultades, facilidades para la relación social y para comunicarse de forma empática y emotiva. Seis de ellos se corresponden con el llamado «apoyo confidencial» (disposición de personas a las que se puede contar sentimientos íntimos) y cinco están relacionados con el «apoyo afectivo» (capacidad de demostrar empatía y disponibilidad de personas para hacerlo). Cada uno de estos aspectos del apoyo social funcional se evalúan mediante una escala Likert de 1 a 5<sup>39</sup>.

El *cuestionario HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale)* es un instrumento que ha demostrado ser muy útil para la detección de estados de ansiedad y depresión en servicios hospitalarios de consulta externa no psiquiátricos. Tanto en el estudio original como en aquel realizado por Tejero et al en pacientes psiquiátricos, se pone de manifiesto la capacidad de la escala para detectar únicamente la existencia de un trastorno afectivo global, sin diferenciar la cualidad del mismo en sentido ansioso o depresivo. Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 14 ítems<sup>40</sup>. La subescala de ansiedad está formada por 7 ítems, entre los que se evitó la inclusión de síntomas físicos de ansiedad que pudieran confundirse con la enfermedad orgánica que padecían. De forma alternativa se distribuyen los ítems correspondientes a la subescala de depresión, también 7, basados en la valoración del estado de anhedonia.

## Autocuidados y psicomorbilidad

El hecho de no considerar la posible existencia de comorbilidad psiquiátrica en nuestros pacientes y, por tanto, el no realizar un adecuado diagnóstico de sospecha, puede tener consecuencias contraproducentes a la hora del manejo de la enfermedad y de la instauración del tratamiento correcto en cada caso. Por ello parece necesaria la puesta en marcha de programas de autocuidados cuyo diseño contemple de forma sistemática la psicomorbilidad asociada al asma. Un primer paso sería identificar aquel subgrupo de asmáticos que padece alteraciones emocionales<sup>21</sup>. Para ello se propone la utilización de instrumentos estandarizados que nos ayuden a detectar a estos pacientes. Además, uno de los beneficios de los autocuidados podría traducirse en términos de reducción de la psicomorbilidad; los pacientes al tener un mejor control de la enfermedad y mayor autoconfianza reaccionarían con menor ansiedad y actitudes de negación ante la presentación de una crisis, siendo menos propensos a desarrollar patología psiquiátrica (fig. 2).

Una vez detectados, los pacientes con psicopatología deben recibir el tratamiento adecuado. Por ello es imprescindible que exista una estrecha colaboración interdisciplinaria, con una participación activa de Neumología, Psiquiatría y Atención Primaria. Este aspecto debe contemplarse en todo programa educativo que ha de fomentar y facilitar una fluida participación en equipo<sup>41</sup>.

## ADHERENCIA

Un factor que condiciona la evolución del asma y por tanto la morbimortalidad de éste<sup>42</sup> es la adherencia del paciente al tratamiento y recomendaciones dadas por el médico<sup>43</sup>. Es importante definir el papel que la «no adherencia» está desempeñando en la falta de un control óptimo de la enfermedad, siendo necesarias investigaciones que profundicen en este aspecto y establezcan en qué medida la educación sobre el asma podría contribuir a solventarlo.

La adherencia se define como la medida en que el comportamiento de un paciente (toma de medicación, modificación de actitudes o estilo de vida) coincide con el consejo del profesional sanitario. La adherencia asume el establecimiento previo de un tratamiento y recomendaciones eficaces sobre el manejo de la enfermedad por parte del médico<sup>43</sup>.

La no adherencia puede ser accidental, cuando el paciente no puede seguir el consejo médico debido a una educación insuficiente o un adiestramiento (sobre la técnica inhalatoria, por ejemplo) o comprensión del régimen de fármacos deficitarios. Sin embargo, puede ser también una acción deliberada debido a una serie de razones que a veces no tienen una explicación plausible y que por tanto son difíciles de controlar por parte del médico<sup>44</sup>.

## Valoración de la adherencia

Un problema que se nos presenta a la hora de actuar sobre la no adherencia es la detección del paciente no adherente. No existe homogeneidad ni consenso sobre la metodología de cuantificación de la adherencia, debido a la complejidad implícita que conlleva dicha medición.

Los métodos que se utilizan en la actualidad carecen, en general, de fiabilidad, debido principalmente a que suelen depender de la información aportada por el paciente, que es subjetiva y difícil de comprobar y cuantificar. Podemos mencionar los siguientes propuestos por Cochrane<sup>43</sup>, recomendándose la utilización de varios de ellos a ser posible:

1) *Reconocimiento por parte del paciente.* Éste es un método rápido y económico. Sin embargo, la información que aporta el enfermo con frecuencia no se ajusta a la realidad. En cualquier caso se recomienda que las preguntas formula-

das sean abiertas e indirectas. La prueba de Morinsky-Green consta de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no); su valoración se realiza contabilizando el número de respuestas afirmativas proporcionadas por el paciente y en función del resultado se clasifica en 3 grados de cumplimiento<sup>45</sup>.

2) *Impresión del médico.* La valoración por parte del médico es con cierta frecuencia la única forma de predecir el grado de adherencia del paciente, aunque en muchos casos responde a una opinión subjetiva, de difícil comprobación.

3) *Recuento de medicación sobrante.* Se realiza mediante el recuento de los comprimidos devueltos y pesado del contenedor. En ocasiones el paciente puede manipular dicha medicación al conocer que se está evaluando su adherencia (hecho que se da en un 15%-18% de los pacientes, demostrado por contadores electrónicos que graban la hora y la fecha), por lo que tampoco es ésta una medida completamente fiable<sup>43</sup>.

4) *Registro de la función pulmonar.* Este método está basado en la medición del FEM mediante medidores portátiles del flujo registrándolo 2 veces al día. Sin embargo, en ocasiones dicho registro es incorrecto. Se ha demostrado con la utilización de medidores electrónicos del flujo, que hasta un 25% de las mediciones pueden no ser válidas y el 15% son registros retrospectivos falsos. La incorporación de alarmas audibles puede incrementar la adherencia.

5) *Medidas analíticas del fármaco en muestras biológicas.* Estas técnicas son de difícil aplicación en el asma ya que la mayoría de la medicación es inhalada, siendo los niveles en sangre bajos y transitorios<sup>44</sup>.

6) *Dispositivos electrónicos.* La instalación en los inhaladores de mecanismos de registro electrónico nos ofrece una medición más exacta de la adherencia. Ha sido utilizado en diversos estudios permitiéndonos conocer diferentes pautas de comportamiento de los pacientes<sup>44</sup>.

## Causas de no adherencia

Existe mucha controversia acerca de los motivos que condicionan al paciente a realizar o no un buen cumplimiento del tratamiento. En nuestra experiencia<sup>33</sup> y la de otros autores existen una serie de factores que no son determinantes de la adherencia y otros que sí pueden tener un papel en la misma (tabla 1).

Entre los *factores que no condicionan* la adherencia estarían:

- 1) *Sexo.* No existen diferencias sustanciales entre ambos sexos.
- 2) *Edad.* No se produce un incremento de la adherencia con la edad .
- 3) *Edad de comienzo del asma.*
- 4) *Grado de severidad del asma.* Aunque paradójico, no mejora el nivel de adherencia en aquellos pacientes de mayor gravedad.

**TABLA 1**  
**Factores que determinan la adherencia**

---

**No la determinan**

Sexo  
Edad  
Edad de comienzo del asma  
Grado de severidad  
Riesgo de muerte  
Nivel socioeconómico

**Sí la determinan**

Tiempo del evolución del asma  
Educación en autocuidados  
Frecuencia de dosificación de los fármacos  
Complejidad del régimen terapéutico  
Factores psicológicos

---

Otros estudios tampoco han podido encontrar una asociación entre adherencia y los siguientes factores<sup>43</sup>:

- 1) Riesgo de muerte.
- 2) Estatus socioeconómico del paciente y la familia. En este caso hay autores que discrepan al respecto, pues han evidenciado un mayor grado de adherencia entre aquellos pacientes con nivel socioeconómico más alto.

Entre las posibles *causas que sí condicionan* la adherencia estarían:

- 1) *El tiempo de evolución de la enfermedad.* Hemos comprobado que el cumplimiento aumenta a medida que lo hace el tiempo de evolución del asma.
- 2) *La educación en autocuidados.* Uno de los factores que pueden influir en la no realización correcta del tratamiento es el desconocimiento por parte del paciente sobre aspectos básicos de su enfermedad y sobre la necesidad de la medicación y de la realización de una técnica correcta para la administración de ésta. En este sentido los autocuidados proporcionan al enfermo unos conocimientos y adiestramiento adecuados, que han demostrado ser efectivos en términos de adherencia.

Este último apartado engloba una serie de factores que influyen en la adherencia, cuyo manejo y control va implícito en el concepto de autocuidados, como, por ejemplo, el temor a los efectos secundarios de los fármacos y la falta de un seguimiento periódico.

Se han definido otros factores que también pueden condicionar la adherencia:

1) *Frecuencia de dosificación del fármaco.* Existe una reducción en la adherencia en aquellos regímenes con una frecuencia de administración superior a 2 veces al día<sup>46</sup>.

2) *Complejidad del régimen terapéutico.* Aquellos que incluyen varios fármacos, distintas dosis o técnicas inhalatorias diferentes, pueden reducir la adherencia<sup>44</sup>.

3) *Factores psicológicos.* Se ha visto que existe una relación significativa entre depresión y no adherencia, correlacionándose además ésta con el grado de depresión. Igualmente la ansiedad puede determinar el nivel de adherencia en los casos cuya respuesta a la enfermedad es la de la «paralización»<sup>47, 48</sup>.

### Cómo incrementar la adherencia

Aumentar la adherencia podría ser una de las medidas para disminuir la morbilidad del asma. La adquisición de unas pautas de actuación correctas ante la enfermedad (toma de medicación, monitorización del FEM, etc.) por parte del enfermo, contribuiría a mejorar la evolución de ésta, reduciéndose el número de episodios agudos y el consumo de recursos sanitarios.

Dado que la etiología de la no adherencia es multifactorial, se debe actuar a distintos niveles (tabla 2), considerándose prioritario el educacional. Es necesario desarrollar programas de autocuidados que aborden las necesidades del enfermo de forma global. Existen toda una serie de estrategias que pueden ayudar a mejorar el cumplimiento y que deben contemplar este tipo de programas:

<i>Estrategia</i>	<i>Comentarios</i>
Autocuidados	Sesiones en grupo/individuales Instrucciones escritas Técnica inhalatoria Seguimiento
Tratamiento pactado	Régimen simplificado Minimizar los efectos secundarios Elección de técnica Crear responsabilidades
Intervención psicológica	Detección precoz Derivación a especialista
Ambiente de confianza	Comunicación fluida Resolución de problemas personalizado

1) *Directrices escritas personalizadas*. Hemos de proporcionar al paciente unas pautas de actuación ante la enfermedad, que deben ajustarse a «su caso particular»<sup>43</sup>.

2) *Pactar el tratamiento con el propio enfermo*. De esta manera, el paciente toma una parte activa en el proceso terapéutico y se responsabiliza<sup>43</sup>.

3) *Intervención psicológica*. Es fundamental contemplar este aspecto de una forma precoz, tratándolo de forma específica si es necesario<sup>47</sup>.

4) *Crear un ambiente de confianza y comunicación abierta con el enfermo*. Además es necesario que exista un seguimiento con cierta periodicidad (refuerzos), evitando así posibles abandonos<sup>43, 44, 45, 48</sup>.

En todo caso hemos de intentar ajustarnos en todo momento a la situación personal de cada enfermo tomando medidas realistas.

## CONCLUSIONES

Consideramos que la educación sanitaria es una parte esencial en el manejo del asma, ya que constituye una herramienta que ayuda a los pacientes a adquirir motivación y habilidad para controlar su enfermedad. Además es la única estrategia útil reconocida para mejorar la adherencia al tratamiento, ya que produce una modificación en el comportamiento de los pacientes.

Se ha demostrado que los autocuidados son eficaces en términos de disminución de la morbilidad y consumo de recursos y, por tanto, en una reducción de los costes tanto directos como indirectos generados por el asma. Igualmente son eficaces en términos de calidad de vida, que mejora a largo plazo.

Sin embargo, para conseguir un control óptimo de la enfermedad los programas de autocuidados deberían contemplar entre sus objetivos el manejo de la psicomorbilidad asociada al asma. Dicha patología presenta una elevada prevalencia entre los asmáticos, y está condicionando la elevada morbimortalidad que presentan. Por ello es necesario realizar un diagnóstico precoz y tratamiento integral de la misma, fomentando la colaboración entre especialistas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dales RE, Schweitzer I, Kerr P, Gougeon L, Rivington R, Draper J. Risk factors for recurrent emergency department visits for asthma. *Thorax* 1995; 50:520-524.
2. Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette CH, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:34-41.
3. Kolbe J, Garrett J, Vamos M, Rea HH. Influences on trends in asthma morbidity and mortality: the New Zealand experience. *Chest* 1994; 106 (suppl 4):211-215.

4. Lahdensuo A. Guided self-management asthma-how to do it. *BMJ* 1999; 819:759-760.
5. Fotses H, Bemstein L, Bernstein D, Reynolds RVC, Korbee L, Wigal JK, et al. A self-management program for adult asthma. Part I: development and education. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:529-540.
6. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:1.098-1.112.
7. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication n.º 98-4051: National Institutes of Health. Bethesda, 1997; 1-146.
8. Bailey WC, Richards JM, Brooks M, Soong SJ, Windsor R, Manzella B. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med* 1990; 150:1.664-1.668.
9. Wilson SR, German DF, Lulla S, Chardon L, Starr-Schneidkraut N, Arsham GM. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 1993; 94:564-576.
10. Patel AM, Axen DM, Bartling SL, Guarderas JC. Concise review for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:749-756.
11. Stoloff S, Janson S. Providing asthma education in primary care practice. *Am Fam Physician* 1997; 56:117-126.
12. Miles MB. Learning to work in groups- a practical guide for members and trainers. Teachers College Press, Columbia University, 1234 Amsterdam Ave, New York 10027; 1981.
13. Cochrane GM. Compliance in asthma: a european perspective. *Eur Resp Rev* 1995; 26:116-119.
14. D'Souza W, Crane J, Burgess C, Te Karu H, Fox C, Harper M, et al. Trial of a «credit card» asthma self-management plan. *Eur Respir J* 1994; 7:1.260-1.265.
15. Yellowless PM, Haynes D, Potts N, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. *Med J Aust* 1988; 149:246-249.
16. Oswald NC, Waller RE, Drinkwater J. Relationship between breathlessness and anxiety in asthma and bronchitis: a comparative study. *BMJ* 1970; 2:14-17.
17. Yellowless PM, Kalucy RS. Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications. *Chest* 1990; 97:628-634.
18. Goldfarb AA, Venutolol F. The use of an antidepressant drug in chronically allergic individuals: a double blind study. *Ann Allergy* 1963; 21:667-676.
19. Miller BD. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:481-486.
20. Yellowless PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest* 1989; 95:1.298-1.303.
21. Belloch A. Asma y emociones. En: Perpiñá M, ed. *Asma: lo esencial*. Valencia: Editorial MRA, 1997; 243-269.

22. Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GSW, LaBrecque JF. Physiological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood: a case-controlled study. *JAMA* 1985; 254:1.193-1.198.
23. Goldfarb AA, Venutolol F. The use of an antidepressant drug in chronically allergic individuals: a double blind study. *Ann Allergy* 1963; 21:667-676.
24. Janson C, Bjornsson E, Hetta J, Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:930-934.
25. Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT, Suissa S. The influence of psychological status on respiratory symptoms reporting. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1.459-1.463.
26. Put C, Demedts M, Van Den Bergh O, Demyttenaere K, Verleden G. Asthma symptoms: influence of personality versus clinical status. *Eur Respir J* 1999; 3: 751-756.
27. Boulet L-Ph, Deschesnes RN, Turcotte H, Gignac F. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:838-846.
28. Lehrer PM, Isenberg S, Hoshron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993; 30:5-21.
29. Strunk RC, Mrazek DA, Wolfson GS, Labreque JF. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood: a case-controlled study. *JAMA* 1985; 254:1.193-1.198.
30. Nannini LJ. Asma potencialmente fatal. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:462-471.
31. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM, et al. A comparison of asthma deaths and near fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Resp J* 1994; 7:490-497.
32. Benjamin S. Is asthma a psychosomatic illness? A retrospective study of mental illness and social adjustment. *J Psychosomatic Research* 1977; 21:463-469.
33. De la Fuente S. Autocuidados, psicomorbilidad y adherencia en el asma. Tesis doctoral. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2001.
34. Garden GMF, Ayres JG. Psychiatric and social aspects of brittle asthma. *Thorax* 1993; 48:501-505.
35. Priel B, Heimer D, Rabinowitz B, Hendler N. Perceptions of asthma severity: the role of negative affectivity. *J Asthma* 1994; 31:479-484.
36. Chetta A, Gerra G, Foresi A, Zaimovic A, Del Donno M, Chittolini B, et al. Personality profiles and breathlessness perception in outpatients with different gradings of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:116-122.
37. Guyatt GH, Veldhuyzen Van Zanten SJO, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Med Assoc J* 1989; 140:1.441-1.448.
38. Lobo A, Pérez-Echevarría MJ, Artal J. Validity of the scaled of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a spanish population. *Psychological Medicine* 1986; 16:135-140.
39. De la Revilla L, Bailón E, De Dios Luna J, Delgado A, Prados MA, Fleitas L. Validación de una escala de apoyo social funcional para su uso en la consulta del médico de familia. *Atención Primaria* 1991; 8:688-692.

40. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Depto Psiquiatría Facultad de Med Barna* 1986; 13 (5):233-238.
41. Dawn B, Bellanti JA. Las necesidades emocionales de los pacientes alérgicos y asmáticos y de sus familias. *Allergy and Asthma Proceedings* 1999; 13:32-35.
42. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41:833-839.
43. Cochrane GM. El problema de la adherencia deficiente. *Practical Issues in Asthma Management* 1998; 3:1-11.
44. Schimier JK, Leidy NK. The complexity of treating adherence in adults with asthma: challenges and opportunities. *J Asthma* 1998; 35:455-472.
45. Viejo JL, Martín Escribano P, Romero S, Rodríguez Suárez JR, Sobradillo V, Valencia A. Estudio de cumplimiento del tratamiento por vía inhalatoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 319-325.
46. Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolised medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:65-70.
47. Bosley CM, Frosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:899-904.
48. Becker MH. Patient adherence to prescribed therapies. *Med Care* 1985; 23:539-555.

# PARTICULARIDADES EN EL MANEJO DEL ASMA INFANTIL

Eduardo González Pérez-Yarza, Cristina de Frutos Martínez  
y Javier Mintegui Aramburu

## RESUMEN

Se revisan los diferentes aspectos que caracterizan el asma infantil, con especial relevancia en la genética del asma, la epidemiología y los mecanismos inmunológicos de la enfermedad. El diagnóstico se contempla a través de la inflamación, hiperrespuesta bronquial y limitación del flujo aéreo intrapulmonar, distinguiendo el diagnóstico clínico y el diagnóstico epidemiológico. Se actualiza el concepto del lactante que sibila y se hace especial reseña del niño tosedor. Se analiza la función pulmonar, los métodos y sus limitaciones.

Por último en este capítulo se señalan los aspectos más relevantes de la terapia inhalada en el niño tanto de los sistemas de dispensación como de los distintos fármacos antiinflamatorios.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares ocupan un amplio tiempo asistencial de médicos generalistas, pediatras, especialistas en Medicina Interna, alergólogos y neumólogos. Aunque el manejo de dichas enfermedades puede diferir entre unos y otros en determinados aspectos, lo cierto es que un importante número de enfermedades respiratorias tienen orígenes comunes y están influenciadas de forma importante por eventos que suceden en el inicio de la vida o en las etapas más tempranas del crecimiento y desarrollo, como ha quedado expuesto al principio de esta década, en lo que se conoce como hipótesis de Barker<sup>1</sup> para una enfermedad prevalente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): si se logra un crecimiento pulmonar fetal adecuado y se disminuyen las infecciones respiratorias del lactante, podrá reducirse en la próxima generación la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto.

En el caso del asma suceden estas premisas en aspectos tan distintos aparentemente pero íntimamente unidos como son la genética, el crecimiento intrauterino pulmonar, el desarrollo de la vía aérea, el tabaquismo gestacional, la prematuridad, la dieta materna, las enfermedades infecciosas, la exposición alérgica,

el diagnóstico y la intervención terapéutica precoces, los sistemas de administración de los fármacos, la modulación de la respuesta inmune, etc., que confieren al asma infantil peculiaridades que es preciso conocer no sólo para entender diversos aspectos patogénicos, fisiopatológicos y diagnósticos de la enfermedad, sino para comprender algunas claves cuyo objetivo final es racionalizar el tratamiento y el manejo del niño con asma.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA INFANTIL

### Prevalencia actual

Existen numerosos estudios transversales efectuados en niños y adolescentes siguiendo la estructura y la metodología del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) que se considera hoy como la mejor herramienta para realizar estudios epidemiológicos sobre asma y alergia en pediatría. En niños de 6-8 años los resultados obtenidos por el ISAAC global<sup>2</sup> son 11,7% para la prevalencia actual de síntomas relacionados con asma y el 2,2% para la prevalencia de asma grave. En España<sup>3</sup> la prevalencia actual de síntomas relacionados con asma y el asma grave muestran cifras variables, como son 8% y 1,3% en Bilbao, 8,4 y 1,5% en Cartagena, 6,2 y 1% en Valencia y 3,5 y 0,4% en Pamplona, respectivamente (tabla 1).

En niños de 13-14 años, datos globales del estudio ISAAC<sup>2</sup> (tabla 2), los datos de prevalencia de asma por encuesta (ISAAC) oscilan entre el 14,6% de Cádiz, el 11,9% en Bilbao<sup>4</sup> y el 5,5% en Pamplona. Los episodios de asma grave varían entre el 1,1% en Castellón y Pamplona y el 3,7% en Cádiz.

**TABLA 1**  
**Estudio ISAAC. Prevalencia de asma en niños de 6-7 años**  
**(cuestionario escrito)**

	<i>Sibilancias durante último año</i>	<i>Asma grave</i>
Bilbao	8,0	1,3
Cartagena	8,4	1,5
Castellón	4,7	0,8
Pamplona	3,5	0,4
Valencia	6,2	1,0
Total España	6,2	1,0
Total Europa Oeste	8,1	1,5
Total ISAAC global	11,8	2,4

ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

**TABLA 2**  
**Estudio ISAAC. Prevalencia de asma en niños de 13-14 años (cuestionario escrito)**

	<i>Sibilancias durante último año</i>	<i>Asma grave</i>
Almería	7,4	1,8
Barcelona	14,3	2,7
Bilbao	11,9	3,0
Cádiz	15,4	4,2
Cartagena	10,5	2,9
Castellón	7,1	1,1
Madrid	7,6	1,8
Pamplona	5,5	1,1
Valencia	11,0	2,8
Valladolid	6,1	1,4
Total España	10,3	2,4
Total Europa Oeste	16,7	4,2
Total ISAAC global	13,8	3,8

Si se incluye además de la presencia de síntomas relacionados con asma durante el último año, una prueba de provocación bronquial positiva (prevalencia actual de asma), los resultados oscilan según las muestras estudiadas (tabla 3): 4% en Barcelona (13-14 años)<sup>5</sup>, 5,1% en Vitoria (12-14 años)<sup>6</sup>, 5,3% en Logroño (12-14 años)<sup>7</sup>, 7% en Huesca (12-14 años)<sup>8</sup> y 5,5% en Huesca (6-8 años)<sup>9</sup>, resultados similares a estudios realizados con la misma metodología (4-6,6%)<sup>10, 11</sup>.

**TABLA 3**  
**Prevalencia actual de asma**

	<i>Barcelona<sup>5</sup></i>	<i>Vitoria<sup>6</sup></i>	<i>Logroño<sup>7</sup></i>	<i>Huesca<sup>8</sup></i>	<i>Huesca<sup>9</sup></i>
N	3.033	146	151	204	309
Edad	13-14	12-14	12-14	12-14	6-8
Asma por encuesta	10%	9,6%	6%	7,8%	7,4%
HRB	11%	17%	13%	42%	5,3%
Asma por encuesta + HRB	4%	5,1%	5,3	7%	5,5%

HRB: hiperrespuesta bronquial.

### Prevalencia de hiperrespuesta bronquial

Los diferentes estudios sobre hiperrespuesta bronquial (HRB) realizados en España en niños entre 6 y 15 años muestran resultados dispares. La HRB varía entre el 5,3% en Huesca<sup>9</sup>, 6,6% en Mataró<sup>12</sup>, el 11% en Barcelona<sup>5</sup>, el 13,3% de Logroño<sup>7</sup>, el 17% de Vitoria<sup>6</sup> y el 42,2% de Huesca<sup>8</sup>. En los estudios de carrera libre, el porcentaje de positivos oscila entre el 5,3% en Huesca (6-8 años)<sup>9</sup> y el 17% en Vitoria<sup>6</sup> (tabla 4). Esta disparidad se explica por la diferente edad muestral y metodología empleada por los investigadores. En Logroño<sup>7</sup> y Huesca<sup>8</sup> los estudios se realizaron con metacolina e histamina, respectivamente; la prueba de esfuerzo en Mataró<sup>12</sup> y en Barcelona<sup>5</sup> con la variable flujo espiratorio máximo (FEM) como medida principal del efecto; en Vitoria<sup>6</sup>, con el FEV<sub>1</sub>.

Estos resultados dispares indican la necesidad de establecer criterios unitarios, con la misma metodología, para determinar la HRB en estudios epidemiológicos y de este modo poder efectuar comparaciones entre poblaciones distintas en estudios transversales o en las mismas poblaciones en estudios longitudinales.

### GENÉTICA DEL ASMA

Desde hace muchas décadas se conoce que el asma se comporta como una enfermedad familiar, motivo por el que ha sido investigada como fenotipo en 3 estudios genómicos poblacionales: en el oeste de Australia, en 3 grupos raciales de 4 centros de EE. UU. y en la isla de Tristan da Cunha<sup>13</sup>. Los resultados de estos y otros grupos se comentan a continuación (tabla 5).

Varios estudios han confirmado que existen distintos *loci* implicados en el asma. Se han hallado genes candidatos potenciales en asociación con el receptor de IgE, familias de genes de citoquinas, receptor de células T, antígenos HLA clase II

**TABLA 4**  
**Estudios de hiperrespuesta bronquial**

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Población</i>	<i>N</i>	<i>Edad</i>	<i>Método</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Bardají <sup>12</sup>	1990	Mataró	2.216	9-14	Carrera libre (FEM)	6,6
Busquet <sup>5</sup>	1996	Barcelona	3.033	13-14	Carrera libre (FEM)	11
Bengoa <sup>6</sup>	1996	Vitoria	141	12-14	Carrera libre (FEV <sub>1</sub> )	17
Elizazu <sup>7</sup>	1997	Logroño	151	12-14	Metacolina	13,3
López-Cortés <sup>8</sup>	1997	Huesca	204	12-14	Histamina	42
Fuertes <sup>9</sup>	2000	Huesca	309	6-8	Carrera libre (FEV <sub>1</sub> )	5,5

FEM: flujo espiratorio máximo.

**TABLA 5**  
**Genes candidatos y fenotipos relacionados**

<i>Cromosoma</i>	<i>Gen candidato</i>	<i>Asociación</i>	<i>Polimorfismos</i>	<i>Referencia</i>
5	IL4	IgE	-590 C-T	160
	IL-9	IgE	M99T	161
	Receptor $\beta_2$ -agonista	IgE, HRB, respuesta tratamiento, asma nocturna	Codón 16,27	162-167
6	HLA	IgE específica	Alelos DR	168
	TNF- $\alpha$	Asma (?)	-308	169, 170
10	5-LO	Asma	Promotor alelos 1-5	171
11	CC16	Asma	?	172
	Fc $\epsilon$ R1 $\beta$	Atopia, IgE, HRB	Codón 181, 183, 237	15, 173
14	TCR $\alpha$	IgE específica	?	21
16	IL-4 $\alpha$	Atopia	576R	174,175

y el receptor  $\beta$ -adrenérgico. Los fenotipos estudiados incluyen en la mayoría de las investigaciones la IgE total y la HRB, marcadores importantes de la inflamación de la vía aérea en la enfermedad asmática.

Los genes que influyen en la inflamación mediada por IgE se localizan en el cromosoma 11 (11q12-13). Se ha observado un polimorfismo (cambio ligero en su función o interacción con otros genes) en el gen que codifica la subunidad  $\beta$  del receptor de alta afinidad de IgE (Fc $\epsilon$ RI). Dos sustituciones específicas de aminoácidos en las posiciones 181 y 183 (I181L, I183L) se asocian con atopia y con niveles elevados de IgE<sup>14, 15</sup>. En otros estudios se ha evidenciado la variante E237G que introduce un cambio en el extremo C-terminal del receptor Fc $\epsilon$ R1 $\beta$  y que podría afectar la señal intracelular del receptor<sup>16</sup>.

La familia de genes de las citoquinas en el cromosoma 5q31 se han estudiado en profundidad, ya que regulan diversos mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria alérgica, como son el cambio de IgM a IgE por un isotipo de células B, el crecimiento y maduración de células mastoides, basófilos y eosinófilos, la proliferación de linfocitos Th2 y la disminución de la producción de interferón por los linfocitos Th1. Se ha encontrado ligamiento en la zona de la interleuquina 4 (IL-4), IL-13, subunidad p40 de la IL-12, IL-5, IL-9, factor de crecimiento de las colonias de macrófagos y granulocitos y mutaciones en el receptor de la IL-4 (Q576R)<sup>17, 18</sup>.

También se han estudiado los genes (6p21) relacionados con la célula presentadora del antígeno (HLAII) y el receptor los linfocitos T, es decir, los genes que influyen en la respuesta específica de IgE a alérgenos particulares. El haplotipo HLA DR2 se asocia con asma causada por polen de ambrosía<sup>19</sup>. Del mismo modo, alelos en el *locus* DQ se relacionan con la susceptibilidad al asma ocupacional inducida por isocianatos<sup>20</sup>. Es posible también que algunos polimorfismos dentro de los genes del receptor T (14q) modulen la respuesta hacia ciertos antígenos y que esta respuesta también resulte de la interacción con los tipos HLA-DR<sup>21, 22</sup>.

Al investigar las variantes en el gen del receptor  $\beta_2$ -agonista (5q)<sup>23</sup>, una de ellas (G16R) se asocia con asma grave y con asma nocturna<sup>24</sup>, lo que expresaría que el receptor no tendría un papel preponderante en la etiología del asma, pero sí en la modulación sintomática de la enfermedad, es decir, la HRB.

También existe otro grupo de genes que influyen en la inflamación no mediada por IgE. Dentro del gen TNF se encuentra una variante constitucional ligada a polimorfismos y en relación con el complejo mayor de histocompatibilidad<sup>25</sup>, destacando los alelos LT&NcaI y TNF-308. La asociación de estos polimorfismos con el asma es independiente de la atopía<sup>26</sup>.

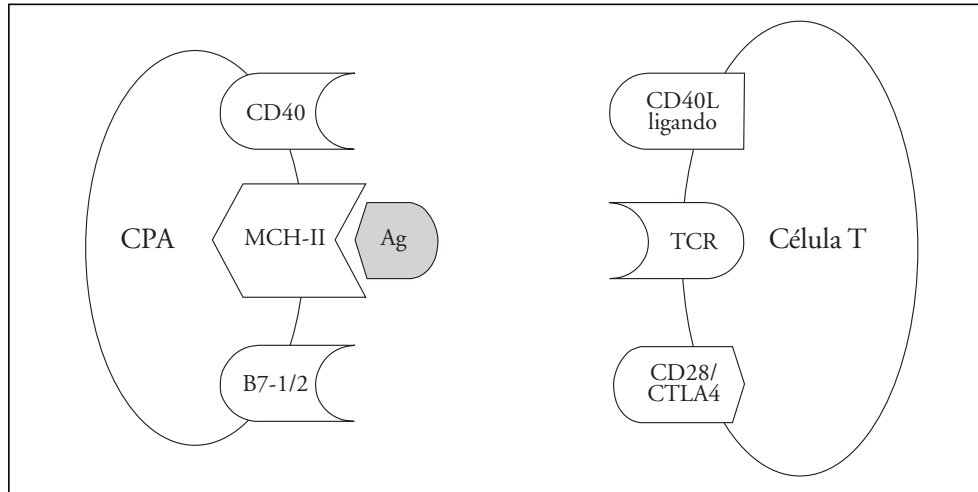
Diversos estudios se han realizado y otros están efectuándose en la actualidad en búsqueda genómica para identificar los *loci* genéticos que pueden influir en el asma. Los resultados indican que hay un ligamiento potencial en los cromosomas 4, 6, 7, 11, 13 y 16. El avance en los conocimientos genéticos del asma esclarecerá muchos fenómenos inflamatorios e inmunológicos relacionados con la atopía y el asma y tal vez aportará también avances terapéuticos tanto farmacológicos como preventivos.

## MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DEL ASMA INFANTIL

La patogenia del asma se basa en una compleja interacción entre células T, linfocitos T y B y células presentadoras del antígeno, que da lugar a inflamación, producción de citoquinas, producción de IgE e HRB<sup>27</sup>.

Las células T (Th0) desempeñan un papel fundamental en la patogenia del asma del adulto<sup>28</sup>. En el niño asmático se observan niveles elevados de receptores para la sIL-2 (fracción soluble de la interleuquina 2), lo que sugiere que también las células T son determinantes del asma infantil<sup>29</sup>.

Numerosos estudios apoyan el fenotipo Th2 en el asma alérgico. Los alérgenos inducen a la célula T CD4+ a producir citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13). La IL-5 recluta y activa los eosinófilos. La IL-4 es esencial para la diferenciación de las células B en el isotipo productor de IgE. Las células T CD8+ inducen la producción de IgE a través de la IL-13. Estos eventos dan lugar a una bronquitis eosinofílica, hipersecreción mucosa y contracción de la



**Figura 1.** Interacción célula presentadora del antígeno (CPA), antígeno (Ag) y célula T.

musculatura lisa bronquial<sup>30</sup>. Por el contrario, otras investigaciones señalan que las citoquinas dependientes de las células Th1, como son la IL-2, interferón gamma (IFN $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e IL-15 son capaces de producir también inflamación alérgica<sup>31, 32</sup>. Por tanto, interpretar que el asma está exclusivamente ligado a fenómenos dependientes de la vía Th2 puede simplificar erróneamente las complejas interacciones celulares y bioquímicas de la enfermedad. De cualquier modo, en la patogenia del asma es esencial la estimulación completa de la célula Th0, a través de una señal antigénica específica sobre el receptor de la célula T (TCR) y una coestimulación antigénica no-específica mediante la vía CD28/B7 y la vía CD40/ligando CD40 (fig. 1)<sup>33</sup>.

Hay datos epidemiológicos que asocian determinados aspectos materno-fetales y asma en el niño (edad materna, tabaquismo gestacional, incremento de peso gestacional inferior a 9,1 kg)<sup>34-36</sup>. La variable madre-asmática está más relacionada con asma infantil que la variable padre-asmático, lo cual indica que las influencias maternas sobre el asma infantil no son exclusivamente genéticas<sup>37</sup>. Hay evidencias para poder afirmar que la respuesta inmune de la madre gestante es de tipo Th2 y que una respuesta Th1 podría ser lesiva para la gestación<sup>38</sup>. Las células T maternas reconocen los antígenos paternos heredados por el feto y la producción de anticuerpos anti-HLA por parte de la gestante tendrían este significado. El trofoblasto fetal expresa baja sensibilidad para los receptores de las citoquinas tipo Th1, resultando preferentes las respuestas tipo Th2 en la interfase materno-fetal<sup>39</sup>. Si el desarrollo de hipersensibilidad a determinados alérgenos, y por tanto de asma, es debida a la persistencia de esta vía Th2 prenatal, son fenómenos pendientes de dilucidar. De cualquier modo, existen factores prena-

tales y postnatales (por ejemplo, lactancia materna)<sup>40</sup> capaces de modificar la respuesta inmunoalérgica en los primeros años de la vida.

La mayoría de los estudios clínicos apoyan la hipótesis de la alergia como factor principal en la patogenia del asma infantil<sup>41</sup>. La alergia es un factor de riesgo primordial para desarrollar asma<sup>42</sup>, se asocia con el aumento de prevalencia<sup>43</sup>, se relaciona con las sibilancias a los 6 años<sup>37</sup>, con la gravedad del asma en mayores de dicha edad<sup>44</sup>, con los síntomas<sup>45</sup> y con la HRB<sup>46</sup>, edad de aparición<sup>47</sup>, etc. Los niños con asma y/o rinitis alérgica tienen niveles elevados de IgE específica frente a aeroalérgenos<sup>48</sup>, considerándose un marcador adecuado de alergia. En cambio, la IgE elevada en sangre de cordón y los antecedentes familiares de atopia no son marcadores suficientemente sensibles y específicos para predecir atopia en el niño<sup>49</sup>. Los niveles elevados de IgE en el primer año de vida sí predicen sibilancias a los 6 años<sup>37</sup>.

A pesar de estos conocimientos se desconocen los mecanismos moleculares para producir inflamación e HRB en algunos niños con sensibilización alérgica. Otras cuestiones pendientes son por qué se sensibiliza un niño a aeroalérgenos y por qué sólo algunos niños alérgicos desarrollan asma.

## DIAGNÓSTICO

El asma es una enfermedad inflamatoria caracterizada por una limitación reversible del flujo aéreo intrapulmonar y por hiperrespuesta bronquial. Disponemos hoy de evidencia suficiente para afirmar que la inmunopatología del asma en los niños mayores de 5 años de edad es muy similar, si no idéntica, al asma del adulto<sup>50,51</sup>. Sin embargo, la aplicación de esta definición se hace progresivamente más difícil según disminuye la edad del niño, sobre todo en los cuadros de tos y sibilancias recurrentes que con tanta frecuencia presentan los niños más pequeños<sup>52</sup>.

### **Inflamación, hiperrespuesta bronquial, flujo aéreo intrapulmonar limitado**

#### *Inflamación*

Se necesitan criterios objetivos y precoces para detectar y tratar de forma precoz la inflamación en el asma. Sin embargo, es necesario recordar que en niños no hay voluntarios sanos, motivo por el que en determinados procedimientos no hay valores normales (caso del lavado broncoalveolar [LBA])<sup>53</sup> y no es posible la comparación entre grupos de sanos y enfermos<sup>54</sup>. Los procedimientos invasivos no pueden repetirse en el tiempo (estudios de medidas repetidas), excepto cuando se cumplen estrictas normas de indicación clínica. Por ello se pone énfasis en las técnicas no invasivas que estudian el componente inflamatorio del asma.

*Medidas en sangre y en orina.* Las muestras de sangre y las de orina son fáciles de obtener y la repetibilidad de la muestra hace que el estudio en orina sea más accesible en niños. Conocida la importancia del eosinófilo en la inflamación asmática, se han estudiado algunos mediadores del mismo en suero, la ECP<sup>55, 56</sup>, y en orina, la EPX, con resultados discordantes<sup>57</sup>. Se necesita más información para incluir los mediadores derivados del eosinófilo (ECP, proteína básica mayor [MBP], peroxidasa [EPX], neurotoxina [EPX/EDN])<sup>58</sup>, determinadas citoquinas y las moléculas de adhesión (ICAM), para el diagnóstico de la inflamación y el control clínico del niño asmático<sup>59, 60</sup>.

*Medidas en secreciones respiratorias.* Se asume en niños que la inflamación de la vía aérea se aprecia mejor cuando se manejan muestras centrales (secreciones respiratorias) que cuando se estudia con muestras periféricas (sangre o en orina) de la inflamación:

1) *Secreciones nasales.* Las secreciones nasales y las nasofaríngeas constituyen un método no invasivo fácil de obtener en niños. Lo mismo que para otras técnicas (esputo, lavado broncoalveolar [LBA]), no se dispone de metodología validada al respecto: el volumen del lavado nasal no está estandarizado; unos autores obtienen la muestra mediante succión simple<sup>61</sup>, otros mediante lavado con 50 ml de solución salina isotónica<sup>62</sup>, incluso algunos investigadores mediante la técnica de sonarse sobre un porta<sup>63</sup>.

2) *Espujo.* Las muestras de esputo permiten estudiar los cambios inflamatorios en el asma. Las muestras pueden obtenerse espontáneamente con la ayuda de la fisioterapia respiratoria<sup>64</sup> o bien induciendo el esputo mediante inhalación de suero salino hipertónico precedido de  $\beta_2$ -agonistas inhalados<sup>65, 66</sup>. La inducción del esputo sólo es posible en un porcentaje bajo de niños (60%), con resultados similares a los obtenidos en adultos para la repetibilidad de las células y de la ECP<sup>67</sup>.

3) *Fibrobroncoscopia y LBA.* Se consideran los métodos más adecuados para valorar la inflamación en las vías aéreas<sup>68, 69</sup>. La *European Respiratory Society* (ERS) ha patrocinado a un grupo internacional de consenso sobre esta técnica basado en la talla del niño, el tamaño del fibrobroncoscopio utilizado, los volúmenes instilados y los recuperados, así como el tiempo. Se recomienda instilar solución salina isotónica a temperatura de 37° C en un volumen correspondiente al 5%-15% de la capacidad funcional residual (FRC) (2-5 ml/kg). Dicha solución se instila en alícuotas de 5 a 20 ml. Otros autores prefieren utilizar tres alícuotas de 1 ml/kg para los niños con peso inferior a 20 kg y alícuotas de 20 ml en los que pesan más de 20 kg correspondiente a un volumen total de 3 ml/kg<sup>70</sup>. La primera alícuota es la representativa del material a estudio<sup>71</sup>.

Hay otras técnicas que pueden ser prometedoras, sobre todo para el estudio secuencial de esta inflamación: el óxido nítrico (NO) y el peróxido de hidrógeno

en el gas espirado<sup>72</sup> pueden reflejar la inflamación crónica y permitir una monitorización más dirigida de la enfermedad asmática<sup>73-75</sup>. Por el momento, conocidas las limitaciones de las técnicas invasivas (fibrobroncoscopia y LBA), parece que el estudio de determinados mediadores bioquímicos (sICAM-1, IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, GMC-SF, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ <sub>1</sub> e interferón) son útiles para valorar la inflamación de la enfermedad asmática en el niño y la respuesta al tratamiento<sup>76,77</sup>.

### *Hiperrespuesta bronquial*

El incremento de la reactividad de la vía aérea a los estímulos físicos, químicos o farmacológicos es otra de las características típicas del asma. En la clínica práctica la HRB se mide mediante estímulos directos o indirectos. Estímulos directos son la histamina y la metacolina. Estímulos indirectos son el ejercicio (carrera libre, bicicleta, tapiz rodante), el aire frío y las soluciones hipo e hipertónicas nebulizadas. La mayoría de estos últimos están pendientes de validación metodológica definitiva. El resultado de la prueba se basa en la interpolación de la dosis o concentración del agente usado, capaz de provocar un descenso del FEV<sub>1</sub> del 20% con relación al valor previo<sup>78</sup>.

En niños colaboradores se utiliza la misma metodología que en adultos (metacolina nebulizada), excepto que se emplea el método no-abreviado para evitar efectos no-deseables. En niños no-colaboradores hay pocos laboratorios de función pulmonar que hagan pruebas de provocación bronquial (PPB) y se ha discutido extensamente cuál es la mejor forma de medir la respuesta bronquial en estas edades. Una técnica estandarizada (PC *wheezing*) es la que considera como respuesta positiva la aparición de sibilancias audibles con fonendoscopia en la tráquea (PC<sub>w</sub>) tras PPB con metacolina, nebulizador y respiración a volumen corriente<sup>79-83</sup>.

### *Flujo aéreo intrapulmonar limitado*

El estudio de la función pulmonar en niños no puede circunscribirse al FEM ya que tiene poca concordancia con el empeoramiento de los síntomas, el FEV<sub>1</sub> y la HRB<sup>84</sup>. El estudio de la función pulmonar debe realizarse mediante espirometría forzada, siguiendo las normativas SEPAR, ATS/ERS. Disponemos de valores actuales de normalidad en población española<sup>85</sup>. Las variables validadas por su reproducibilidad y variabilidad son el FEV<sub>1</sub> y la FVC. Los flujos espiratorios forzados parciales (MEF<sub>25%</sub>, MEF<sub>50%</sub>, MEF<sub>75%</sub>, FEF<sub>25%-75%</sub>, FEF<sub>75%-85%</sub>) deben ser observados en niños con especial atención debido a la enorme dificultad que tiene conseguir tiempos espiratorios superiores a tres segundos.

Una dificultad añadida en niños es la prueba de broncodilatación. En adultos se asume que la intervención farmacológica es administrar 0,2 mg de salbutamol inhalado. En cambio, en las Unidades de Neumología Infantil la práctica habitual consiste en administrar 0,4 mg de salbutamol MDI (aerosol dosificador presurizado) con cámara espaciadora debido a la mayor dificultad para la técnica inhalatoria que tienen los niños respecto a los adultos.

La forma más habitual de expresar los resultados en la literatura es como porcentaje respecto al valor previo. Pero de esta forma, como han señalado diversos autores, se introduce un sesgo matemático ya que al estar el FEV<sub>1</sub> en el denominador, cuanto menor sea este mayor será la respuesta que obtendremos. Así, se etiquetan como más «reversibles» los pacientes con más obstrucción ya que parten de un menor calibre bronquial y tienen una mayor probabilidad de mejorar su función pulmonar. Sin embargo, aquellos pacientes «poco obstruidos», cuyo FEV<sub>1</sub> inicial se aproxima a los valores normales pueden ser calificados como «no respondedores». Si establecemos el cálculo de la respuesta en relación al FEV<sub>1</sub> teórico o lo calculamos en valores absolutos, los resultados dependen menos del grado de obstrucción bronquial. En niños no se puede utilizar como índice el valor absoluto debido a la amplia variación en edades y en estaturas de los mismos. En conclusión, la mejor manera de expresar la respuesta broncodilatadora es el cambio del FEV<sub>1</sub> en porcentaje respecto al valor teórico, ya que no depende de la edad, de la talla ni del calibre bronquial<sup>86</sup>.

La respuesta a la medicación broncodilatadora, tanto en estudios clínicos como en estudios en población sana, presenta una distribución continua y unimodal<sup>87</sup>. El establecimiento de un punto de corte para una respuesta positiva es arbitrario. Con esta restricción se pueden hacer dos aproximaciones para establecer los valores de referencia para la respuesta a la prueba de broncodilatación:

1) La primera consiste en considerar que los valores por encima del percentil 95, en estudios de población sana, constituyen valores anormales. Expresión de este punto de corte son los valores absolutos superiores a 130<sup>88</sup> o a 417 ml<sup>89</sup> respecto al cambio en el FEV<sub>1</sub>. Estos incrementos dependen de la edad, el sexo y la talla, motivos que limitan su aplicabilidad clínica. Cuando el incremento se calcula sobre el valor teórico, el punto de corte se establece en el 9%. Este punto de corte es muy estable y no depende de las variables anteriores.

2) La segunda aproximación es el estudio de la variabilidad a corto plazo (espontánea o inducida por placebo) del FEV<sub>1</sub> en sujetos asmáticos. Si la respuesta broncodilatadora excede el percentil 95 de la variabilidad espontánea, se considera como prueba de broncodilatación positiva. Así se han obtenido los puntos de corte de 178-190 ml<sup>90</sup> y del 8,55% sobre el valor teórico.

Por tanto, la recomendación actual para considerar positiva la prueba de broncodilatación sería que el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatación debe aumentar como mínimo un 9% sobre el FEV<sub>1</sub> teórico del niño.

### En clínica y en epidemiología

Epidemiológicamente, el asma se define como síntomas compatibles con asma durante el último año por encuesta e HRB positiva, medida mediante una prueba de provocación bronquial inespecífica (carrera libre, histamina, metacolina, aire frío, soluciones hipo/hiperosmolares). Si se comparan en niños los diagnósticos epidemiológicos con los diagnósticos médicos las cifras son muy superponibles.

El diagnóstico de asma en niños mayores de 6-7 años tiene las mismas facilidades y dificultades que el diagnóstico de asma en el adulto, cuestión comentada en otro capítulo de esta publicación. La dificultad diagnóstica surge en edades menores. En este grupo entendemos como *asma sugerente* las siguientes situaciones:

- 1) Episodios recurrentes de obstrucción bronquial y antecedentes personales de atopia (dermatitis atópica, urticaria y/o alergia medicamentosa, etc.).
- 2) Episodios recurrentes de obstrucción bronquial y antecedentes familiares en primer grado de atopia (asma y/o alergia parentales).
- 3) Sibilancias persistentes que responden al tratamiento con glucocorticoides orales<sup>91</sup>.

Las limitaciones en esta edad de las pruebas de función pulmonar, de la medida de la inflamación y de la HRB, así como la dificultad para establecer asociaciones entre respuesta broncodilatadora y diagnóstico de asma deberían tenerse en cuenta para evitar el sobrediagnóstico de asma en el lactante y el abuso de medicaciones antiinflamatorias y broncodilatadoras en estas edades.

### Limitaciones del estudio de la función pulmonar en el niño

#### *Flujo espiratorio máximo*

El FEM espirado está presente en todas las guías para el manejo del asma en el niño. El FEM es el valor del mayor flujo generado durante una espiración forzada desde la máxima inspiración sin apnea previa y es dependiente del esfuerzo coordinado voluntario, fuerza muscular, calibre de la vía aérea, volumen pulmonar y de las características mecánico-elásticas del parénquima pulmonar. Se considera un índice de obstrucción de las grandes vías aéreas. La medida del FEM varía si se determina mediante neumotacómetros o a través de medidores portátiles, y por lo general mantienen una buena asociación entre ambos<sup>92</sup>. Cuando se estudia la asociación entre el FEM y el FEV<sub>1</sub> medido mediante espirometría forzada se observa una relación débil, relación que no permite sustituir una variable por otra. Aun así, la medida del FEM tiene una

importante utilidad en el manejo del asma en niños mayores, en los aspectos siguientes<sup>93</sup>:

1) Facilitar el diagnóstico de orientación en Atención Primaria, sobre todo ante un cuadro clínico cuyo síntoma guía es la tos crónica o la tos recurrente, de predominio nocturno, matutino y/o desencadenada por el esfuerzo físico, risa o llanto. El resultado de la prueba de broncodilatación (FEM postbroncodilatación igual o superior al 20% con relación al previo) o de la medida de la variabilidad del FEM estudiada a la mañana-tarde-noche (variabilidad intra o inter-día igual o superior al 20%) orientaría el diagnóstico a asma.

2) La variabilidad del FEM y la prueba de broncodilatación también orientan en el manejo y en el control evolutivo del asma.

3) Objetiva la percepción de la enfermedad por parte del niño y de la familia.

4) Valora la gravedad de la reagudización y ayuda a la categorización de la categorización de la misma en leve (FEM >70 l/min), moderada (FEM 40-70 l/min) y grave (FEM <70 l/min).

5) Ayuda a identificar algunos factores desencadenantes.

6) Orienta en la evaluación de la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad.

7) Predecir la aparición de la reagudización en algunas ocasiones.

La monitorización diaria del FEM está indicada de modo general en las siguientes circunstancias: asma grave, asma inestable, asma de difícil manejo y en el asma de riesgo vital. En los demás casos su indicación debe estar individualizada y deberse a razones muy concretas.

En todos los casos es necesario que los medidores del FEM cumplan las cualificaciones técnicas<sup>94</sup> que fijen sus límites de exactitud, reproducibilidad en un mismo aparato y variabilidad entre varios aparatos del mismo modelo<sup>95</sup>. Se recomienda que tengan una exactitud de  $\pm 12\%$  o  $\pm 25$  l/min a lo largo de todo su rango, es decir, de 100-400 l/min para los pediátricos y 100-700 l/min para los medidores del FEM de adultos. La reproducibilidad de las medidas en un mismo aparato pueden variar, como máximo, en  $\pm 6\%$  o  $\pm 15$  l/min. Finalmente, la variabilidad inter-aparatos del mismo modelo debe ser pequeña, en el rango de  $\pm 10\%$  o  $\pm 25$  l/min. Otro hecho a recordar es la duración de un aparato en el tiempo; los medidores van perdiendo exactitud y al cabo de 12 meses sólo el 63% de los mismos se mantiene en los límites de confianza del 95%.

### *Pletismografía corporal total*

Con esta técnica se mide el volumen de gas intratorácico (ITGV) y la resistencia de las vías aéreas (sRaw, sGaw). El patrón obstructivo clásico del asma se caracteriza por modificación de los volúmenes pulmonares (a expensas de aumen-

to del volumen de reserva espiratorio [ERV] y volumen residual [RV]) y aumento de la sRaw (disminución de sGaw). La respuesta broncodilatadora se considera positiva cuando las variables sRaw y sGaw se modifican al menos el 40% sobre el valor basal. Los valores de referencia pediátricos son limitados y requieren actualizarse para las metodologías actuales.

### Otros métodos de medida

*Resistencias oscilatorias.* Se considera patrón obstructivo si las variables R a 5 Hz y X a 5 Hz están por encima del 150% del valor de referencia. La respuesta broncodilatadora es positiva si la variación es igual o superior al 50%, tanto para R a 5 Hz, X a 5 Hz como para  $f_n$  (frecuencia de resonancia).

*Asa flujo-volumen a respiración tidal.* En la obstrucción bronquial presente en el asma se observa un patrón caracterizado por un  $t_{PTEF}$  acortado,  $t_E$  alargado y relación  $t_{PTEF}/t_E$  baja con una morfología del asa espiratoria cóncava en la rama descendente. La respuesta broncodilatadora se considera positiva si la relación  $t_{PTEF}/t_E$  mejora por encima de  $> 2$  CV de la variación intraindividual de dicha relación  $t_{PTEF}/t_E$ <sup>96</sup>.

*Técnica de la compresión toracoabdominal rápida (RTC).* Esta técnica es útil para cuantificar el patrón obstructivo en lactantes. La variable más sensible para la detección de la obstrucción espiratoria es el flujo máximo que la compresión produce cuando el volumen pulmonar es igual a la capacidad residual funcional, tomado como el volumen teleespiratorio de las respiraciones a volumen corriente anteriores ( $V_{m\acute{a}x}FRC$ )<sup>97</sup>. Este flujo es el obtenido con volúmenes pulmonares medios o bajos y es muy sensible a pequeños grados de obstrucción, al igual que los mesoflujos espiratorios obtenidos por espirometría forzada ( $FEF_{25\%-75\%}$ ).

## El lactante que sibila

Son muy numerosas las investigaciones llevadas a cabo durante los últimos años con relación a los cuadros de sibilancias en el lactante<sup>98</sup>. Un resumen de las investigaciones se puede apreciar en las siguientes observaciones<sup>99, 100</sup>:

1) El niño con episodios de sibilancias durante los 3 primeros años de edad, tiene un pronóstico muy bueno. El 30% de los niños menores de 3 años tiene estos procesos, pero más del 60% de los mismos dejan de tener sibilancias antes de los 6 años de edad. Estos niños, llamados *sibilantes precoces transitorios*, se distinguen de otros grupos porque tienen disfunción pulmonar, expresada por los valores disminuidos del  $V_{m\acute{a}x}FRC$  (flujo espiratorio máximo a nivel de la capacidad residual funcional). Esta disfunción pulmonar está presente desde el nacimiento y es anterior a cualquier patología respiratoria. Es probable que sea de-

bido a una vía aérea de menor tamaño, lo que explicaría la predisposición a las sibilancias. De hecho, aunque a los 6 años estos niños están asintomáticos, tienen una función pulmonar menor que sus familiares próximos. Al crecer la vía aérea, en términos absolutos de talla, es más difícil tener sibilancias desencadenadas por cuadros infecciosos víricos.

2) El tabaquismo materno es un factor de riesgo para el grupo de silbantes precoces transitorios. Los lactantes expuestos a tabaquismo gestacional tienen un  $V_{\text{máx}}\text{FRC}$  menor que los no expuestos<sup>101</sup>. La asociación entre tabaquismo materno y sibilancias precoces transitorias puede estar mediada, al menos en parte, por una vía aérea de menor diámetro de los hijos de madres fumadoras.

3) Los *sibilantes persistentes* tienen un  $V_{\text{máx}}\text{FRC}$  inicial similar a los no sibilantes, pero el 50% mayor que los sibilantes precoces transitorios. Otros factores distintos al menor tamaño de la vía aérea deben concurrir en este grupo para que continúen con sibilancias hasta los seis años. Los sibilantes persistentes, en comparación con los transitorios precoces, son más sintomáticos en el primer año de edad. La mayoría de los factores de riesgo del sibilante persistente (eczema, rinitis en ausencia de resfriado y asma materna, etc), no incrementan el riesgo para sibilante transitorio precoz, excepto el tabaquismo materno que es común a ambos grupos, lo que sugiere que el tabaquismo materno puede tener otros efectos además de modificar el crecimiento de la vía aérea<sup>102</sup>.

4) Hay una relación directa y significativa entre el riesgo de tener sibilancias persistentes y el nivel de la IgE a los nueve meses de edad. Esta relación es similar a la que se observa entre la IgE sérica y el asma en los niños mayores y en los adultos<sup>103</sup>. Por el contrario, no hay asociación alguna entre IgE a los nueve meses de edad y las sibilancias precoces, transitorias o tardías. Tampoco se observa ninguna relación entre IgE en sangre de cordón y sibilancias persistentes a los seis años, sugiriendo que la sensibilización mediada por IgE es posterior al primer año de vida.

5) Los sibilantes persistentes tienen una función pulmonar significativamente reducida ( $V_{\text{máx}}\text{FRC}$ ) a los 6 años de edad. Este deterioro de la función pulmonar es consistente con lo observado en niños mayores con asma: este déficit no es debido a una función pulmonar disminuida de inicio, sino que reflejan los efectos crónicos de la enfermedad sobre el bronquio, en el sentido de la remodelación de la vía aérea.

En resumen (tabla 6), la mayoría de los lactantes con síndrome de obstrucción bronquial recurrente tienen sibilancias transitorias y precoces debido a disfunción pulmonar y no tiene riesgo de desarrollar asma o alergia en edades posteriores<sup>104</sup>. En una minoría de casos (la tercera parte de los lactantes con cuadros de sibilancias recurrentes)<sup>105</sup>, cuando los episodios recurrentes de sibilancias precoces se asocian con atopia, continúan con sibilancias en edades posteriores,

**TABLA 6**  
**Características diferenciales entre asma y sibilancias recurrentes**

	<i>Sibilancias recurrentes</i>	<i>Asma</i>
Patrón	Episódico	Síntomas + episódico
Prevalencia	6-36 meses	5-10 años
Etiología	Infección vírica	Atopia
Respuesta bronquial	Normal	Aumentada
Pronóstico		
A corto plazo	Síntomas durante edad preescolar. Anomalías menores en el adulto joven. Asociado a EPOC	Persistente
A largo plazo		No relación con EPOC

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

mostrando niveles elevados de IgE en los primeros meses de la vida, déficit sustancial de la función pulmonar a los 6 años de edad e HRB que la mantienen desde los primeros años de edad hasta la adolescencia, expresión todo ello de enfermedad asmática<sup>106</sup>. Sears<sup>107</sup> concluye en 1996 afirmando que el sexo masculino, la atopia parental y el tabaquismo materno durante la gestación son los factores de mayor peso para desarrollar asma en los primeros años de la vida en los niños que tengan una alteración o susceptibilidad genética específica<sup>108</sup>. Por el contrario, la variable bronquiolitis aguda del lactante VRS (+) es un factor de riesgo de asma y alergia a los 7 años<sup>109</sup> y parece independiente de la atopia a los 11 años<sup>110</sup>.

Como conclusión hay que señalar que la mayoría de los lactantes que sibilan<sup>111</sup> presenta esta patología de modo transitorio, limitada en el tiempo, ligada a una disminución de la función pulmonar presente desde el nacimiento, sin presentar riesgo aumentado para desarrollar asma o alergia posteriormente. En muy pocos casos los episodios repetidos de sibilancias están relacionados con asma.

### El niño tosedor

La tos como equivalente asmático (*cough variant asthma*) fue descrita por vez primera por Glauser en 1972<sup>112</sup>, refiriéndose a episodios recurrentes o persistentes de tos de predominio nocturno, seca, en accesos, de más de 3 semanas de duración. Desde entonces muchos niños con tos persistente han sido diagnosticados de asma<sup>113</sup> y tratados con cromonas o con glucocorticoides inhalados<sup>114</sup>.

Los estudios clínicos y epidemiológicos iniciales se llevaron a cabo desde registros hospitalarios<sup>115</sup>. Concluían afirmando que la tos persistente era la forma clínica más frecuente de manifestarse el asma infantil, asma de grado leve<sup>116</sup>. Los sujetos analizados desde estos registros hospitalarios tenían un fenotipo similar al asma clásica (atopia, historia familiar de asma, alergia) y la mayoría de ellos presentaban episodios de tos con sibilancias<sup>117</sup>. Por tanto, estos estudios tenían un sesgo de muestra, en cuanto a que los sujetos se seleccionaron en el ámbito de hospitales terciarios y se extrapolaron los resultados a la comunidad. Algunos investigadores han estudiado longitudinalmente estas muestras y han observado que una proporción significativa de los mismos evolucionaban a asma clásica o respondían al tratamiento farmacológico convencional<sup>118</sup>. Sin embargo, no hay estudios al respecto con grupo control, en el sentido de estimar en la población asintomática cuántos niños desarrollan longitudinalmente tos crónica o recurrente y cuántos de éstos evolucionan a asma clásica, y si estos hallazgos son proporcionalmente menores en el grupo asintomático que en el grupo de tos equivalente asmático.

El resultado final ha sido que en un importante número de ocasiones<sup>119</sup>, cuando un niño tiene tos nocturna persistente de más de 3 semanas de duración, sea diagnosticado de asma leve y tratado con glucocorticoides a dosis medias o bajas y  $\beta_2$ -agonistas de corta duración inhalados. Hasta tal extremo que los niños con episodios de tos seca sin sibilancias son diagnosticados en primera instancia como asma, y ésta consta como la causa más frecuente de tos crónica en el niño<sup>120</sup>.

Si, por el contrario, los niños con tos persistente o recurrente no fueran asmáticos, el tratamiento con antiinflamatorios y broncodilatadores inhalados resultaría inadecuado. En este sentido se dispone de estudios epidemiológicos recientes en niños con tos persistente que difieren en los resultados de los comentados previamente en aspectos muy importantes: la atopia, los niveles de IgE totales, la HRB, los antecedentes parentales de asma y los antecedentes personales de alergia, están más próximos al fenotipo de la población asintomática que al asma<sup>121-123</sup>.

Dos estudios realizados en la comunidad con metodología adecuada confirman que el niño tosedor sin sibilancias no es asmático:

1) Gray et al (1994)<sup>124</sup> en niños de 8-11 años observan que el 10% tienen tos nocturna recurrente sin sibilancias y que este grupo tiene similar grado de sensibilización alérgica y de HRB que la población asintomática.

2) Faniran et al (1998)<sup>125</sup>, en niños 6-12 años, estiman que los niños con tos persistente tienen menos morbilidad y menos atopia que los niños con sibilancias.

En conclusión, los cuadros de tos persistente sin sibilancias no deben ser considerados como asma, no deben ser tratados con fármacos antiinflamatorios y

broncodilatadores inhalados y deben ser estudiados con mayor objetividad para precisar la causa y el tratamiento oportunos.

## LA TERAPIA INHALADA

La vía inhalatoria tiene numerosas ventajas para la terapia del asma: la medicación se dispensa directamente sobre el sitio de la acción, el efecto terapéutico es más rápido, las dosis son menores. La absorción sistémica está disminuida, los efectos sistémicos son menores. Los protocolos y las guías de consenso son claras al recomendar la terapia inhalada en el asma infantil<sup>126-131</sup>, tanto para glucocorticoides como para broncodilatadores. Sin embargo, existen elementos de confusión en cuanto a los diferentes sistemas de dispensación, la variabilidad de las dosis con relación a los sistemas y a la edad y a la cumplimentación.

### Sistemas de dispensación

Hay numerosos sistemas de dispensación en el mercado, lo cual constituye un elemento de desconcierto para el pediatra y para el paciente (aerosoles dosificadores presurizados, dispensadores de polvo seco, cámaras espaciadoras pediátricas y de adulto, inhaladores activados por la respiración, sistemas mono o multidosis, etc).

En algunos casos la información publicada al respecto es insuficiente y no permite tomar decisiones adecuadas. En otras ocasiones, el material promocional se basa en datos no publicados o en comunicaciones científicas no sometidas a revisores críticos. Muchos creen que los sistemas de dispensación de los aerosoles están sometidos a regulación científico-legal y no es así. Un fabricante puede producir una nueva cámara espaciadora o un nuevo nebulizador y posicionarlo en el mercado europeo sin adjuntar información sobre la cantidad de fármaco que dispensa y la variabilidad del mismo<sup>132</sup>.

Pese a que existen pocos estudios diseñados adecuadamente<sup>133-139</sup> que comparen los diversos sistemas entre sí, se pueden establecer las siguientes recomendaciones generales<sup>140-141</sup>:

1) Las cámaras pediátricas (Aerochamber<sup>®</sup>, Babyhaler<sup>®</sup>, Nebuchamber<sup>®</sup>) son superiores en prestaciones (diámetro aerodinámico de masa meda, DAMM; desviación estándar geométrica, DEG) a las cámaras de tipo adulto (Nebuhaler<sup>®</sup>, Volumatic<sup>®</sup>) hasta los 3-4 años de edad.

2) Las cámaras tipo adulto son superiores en prestaciones a las pediátricas por encima de 3-4 años.

3) Los dispensadores de polvo seco (Accuhaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>) se recomiendan en niños mayores de 6-7 años.

Por tanto éstas serían las recomendaciones generales con respecto a los sistemas de dispensación de la medicación en el asma infantil: hasta los 3 años, cámaras pediátricas con mascarilla facial incorporada; de 3-7 años, cámara tipo adulto con mascarilla facial o con boquilla; a partir de los 7 años de edad, dispensadores de polvo seco.

### **Variabilidad de las dosis según la edad**

El patrón respiratorio del niño es la variable más importante respecto a la dosis dispensada de medicación mediante cámaras espaciadoras o nebulizadores en relación a la fracción pulmonar disponible del fármaco.

La cantidad de medicación disponible cuando se utiliza una cámara espaciadora de material plástico (policarbonato) aumenta en relación al volumen corriente (VT): a mayor volumen corriente, mayor cantidad de fármaco disponible<sup>142</sup>. El volumen corriente depende del peso ( $VT = 8-12 \text{ ml/kg}$ ) y éste depende de la edad. Esto significa que cuanto menor es el niño en edad y en peso mayor debería ser la dosis dispensada para lograr la misma fracción pulmonar disponible de fármaco. La relación entre la dosis dispensada y la fracción pulmonar disponible también depende del volumen de la cámara de dispensación en relación a la edad del niño como ha sido señalado previamente: la relación mejora (mayor fracción pulmonar disponible a igual dosis dispensada) con cámaras espaciadoras de pequeño volumen (Aerochamber<sup>®</sup>, Babyhaler<sup>®</sup>, Nebuchamber<sup>®</sup>) en niños menores de 3-4 años; la relación mejora con cámaras espaciadoras de volumen adulto (Accuhaler<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>) en niños mayores de 3-4 años<sup>143</sup>.

Respecto a los nebulizadores, hay aspectos relevantes que precisan ser comentados. La dosis inhalada aumenta con la edad, hasta que el flujo inspiratorio del niño alcanza el gasto del nebulizador: la dosis inhalada por kilo de peso en una constante hasta los 6 meses de edad, disminuyendo a partir de esta edad<sup>144</sup>. Sólo en los lactantes con un flujo inspiratorio inferior al flujo del nebulizador, la dosis dispensada es dependiente del peso del niño. Éste es un dato importante a tener en cuenta si se realizan pruebas de provocación bronquial inespecífica en lactantes, donde además hay que considerar que aun siendo el depósito pulmonar de medicación nebulizada bajo en el lactante, su menor talla puede compensar la variable anterior, alcanzando un depósito pulmonar por kilogramo de peso muy similar al adulto<sup>145, 146</sup>.

### **Cumplimentación**

El sistema de inhalación más eficaz será aquel que el niño y la familia usen de forma más regular y de modo más efectivo, con independencia de las recomen-

daciones generales reseñadas. Hay que conocer que los estudios pediátricos sobre cumplimiento de fármacos en el asma (administrada por los padres, por el niño o supervisado por un adulto) señalan que sólo toman la medicación la mitad de los días previstos, siendo ésta una de las primeras cuestiones a revisar en el control evolutivo del niño asmático, sin obviar los aspectos de adherencia tan íntimamente ligados a la cumplimentación.

## ANTIINFLAMATORIOS Y ASMA

Los glucocorticoides inhalados (GCI) se introdujeron en 1973 en el tratamiento del asma infantil como una alternativa a los glucocorticoides orales. Hay evidencia suficiente para afirmar que los GCI reducen los síntomas y las reagudizaciones, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud<sup>147</sup>. Se postula su uso incluso en asma leve y en lactante, con la finalidad de prevenir cambios permanentes en la función pulmonar y remodelado de la vía aérea<sup>148</sup>.

### Eficacia

La mayoría de las guías para el manejo del niño asmático continúan recomendando las cromonas (cromoglicato disódico, nedocromil sódico) como fármacos de primera intención en el asma leve persistente. Los GCI tienen una eficacia superior a las cromonas, fenómeno ampliamente comprobado en adultos pero con escasas publicaciones en el asma infantil<sup>149</sup>. En un estudio prospectivo, comparando fluticasona (50 µg 2 veces al día) frente a cromoglicato (20 mg 4 veces al día) durante 8 semanas en 225 niños asmáticos de 4-12 años, ambas intervenciones mejoran el FEV<sub>1</sub> y el FEM respecto a los basales, pero la fluticasona se mostró superior respecto al inicio de los efectos, los días libres de síntomas y perfil de seguridad<sup>150</sup>.

Además, otra ventaja de los GCI sobre las cromonas está en las dosis diarias a administrar, 4 para cromoglicato, 2-3 para nedocromil. Los GCI requieren 2 dosis al día hasta estabilización clínica y funcional, pudiendo administrar 1 dosis cada 24 horas en el asma leve y en asma estable<sup>151</sup>, lo que facilita la adherencia y cumplimentación del tratamiento, motivos todos que limitan de forma notable la administración de cromonas en el niño.

### Seguridad

Los niños asmáticos tratados con GCI tienen un patrón de crecimiento característico, superponible al patrón de crecimiento «variante de la normalidad» de los niños con retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, es decir, con

un retraso de la maduración ósea<sup>152</sup>. Este patrón se ha descrito en los niños tratados con GCI, así como también en los asmáticos no tratados con GCI e incluso en otras enfermedades alérgicas.

En los estudios de crecimiento a corto plazo (knemometría) se observa que los GCI a dosis bajas (budesonida 200 µg/día, fluticasona 200 µg/día) no modifican la velocidad de crecimiento, mientras que budesonida 400-800 µg/día y beclometasona 400 µg/día, sí disminuyen dicha velocidad<sup>153</sup>.

Hay múltiples estudios sobre el efecto de los GCI a medio y largo plazo. Las conclusiones de 2 metaanálisis publicados<sup>155, 155</sup> son las siguientes:

- 1) Todos los GCI tienen efectos sistémicos adversos relacionados con las dosis administradas.
- 2) No hay evidencia que los GCI modifiquen la talla final adulto.
- 3) La dosis de GCI debe ser la dosis mínima eficaz.

Las dosis de seguridad de los distintos glucocorticoides inhalados<sup>156</sup> quedan expuestas en la **tabla 7**. Por debajo de estas dosis, los efectos indeseables sobre el crecimiento son excepcionales. Cuando se precisen dosis elevadas de GCI<sup>157</sup> hay que monitorizar el crecimiento y reducir las dosis en relación a la mejoría clínica y funcional, valorando siempre la relación riesgo-beneficio.

## CUÁNDO, CÓMO Y DÓNDE TRATAR

*¿Cuándo se trata el niño asmático?* Con independencia de criterios históricos que sugerían tratar el asma cuando el niño tuviera 3 crisis o más, el criterio más aceptado consiste en introducir los fármacos antiinflamatorios (glucocorticoides inhalados, antagonistas de los leucotrienos) en todo niño asmático, a excepción del asma leve intermitente que se trataría exclusivamente con β<sub>2</sub>-agonistas.

*¿Cómo se trata el niño asmático?* El objetivo inmediato en el manejo del niño asmático es: estabilizar el asma y categorizar el asma

**TABLA 7**  
**Dosis de seguridad de glucocorticoides inhalados**

Glucocorticoide inhalado	Adulto (µg/día)	Niño (µg/día)
Beclometasona	1.500	400
Budesonida	1.600	400
Flunisolide	2.000	1.000
Fluticasona	500	200
Triamcinolona	1.500	1.200

Para estabilizar el cuadro clínico se utilizan  $\beta_2$ -agonistas inhalados si se trata de una crisis o reagudización leve, y glucocorticoides orales (prednisona oral, 0,8 mg/24 h 7 días) más  $\beta_2$ -agonistas inhalados si se trata de crisis/reagudizaciones moderadas o graves junto con oxígeno si la  $S_{tc}O_2$  es inferior a 94%.

La medicación  $\beta_2$ -agonista se administra fundamentalmente con aerosol dosificador presurizado y cámara espaciadora, y excepcionalmente bajo nebulizador de chorro o ultrasónico (en niños no colaboradores). Las dosis son variables, teniendo en cuenta que el pico de máxima acción se sitúa 2-3 minutos después de la inhalación: desde nebulización continua en crisis muy grave, a dosis cada 4-6 horas en crisis leve-moderada.

Para categorizar el asma se utilizan las clasificaciones de las guías nacionales e internacionales, con limitaciones importantes tanto clínicas como funcionales. En el asma leve persistente están indicados los GCI a dosis bajas (fluticasona 100  $\mu$ g/12 h; budesonida 200  $\mu$ g/12 h). Puede probarse un tratamiento de 4 semanas con antagonistas de los receptores LT1 (montelukast, 5 mg/día en menores de 14 años y 10 mg en edades superiores), continuado con montelukast si la respuesta es positiva o pasando a GCI a dosis bajas si no hay respuesta. En asma moderada el tratamiento estándar consiste en utilizar formulaciones combinadas de GCI a dosis media (fluticasona 250  $\mu$ g/12 h) con  $\beta_2$ -agonistas de larga duración (salmeterol 50  $\mu$ g/12 h). En asma grave está indicado aumentar los GCI a dosis altas (fluticasona 500  $\mu$ g/12 h), utilizando la misma formulación combinada con salmeterol (50  $\mu$ g/12 h).

En nuestra opinión, la categorización del asma más adecuada es la que se establece después. A los 6 meses de tratamiento expuesto, iniciando la escalera terapéutica en sentido descendente, el asma se clasifica según las necesidades terapéuticas para mantener al niño asintomático y con la mejor función pulmonar posible: si requiere GCI a dosis elevadas, asma grave; a dosis medias, asma moderada; a dosis bajas, asma leve.

Estabilizado el asma, se realizan revisiones periódicas (cada 3-4 meses), revisando la clínica, la cumplimentación, el consumo de  $\beta_2$ -agonistas, la función pulmonar y la técnica de inhalación. Si hay ausencia de clínica y la función pulmonar es normal ( $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$  normales) se desciende el tratamiento farmacológico por escalones hasta lograr un control adecuado sin fármacos (asma leve intermitente) o con la dosis mínima eficaz (dosis única nocturna, fluticasona, 100  $\mu$ g/24 h; budesonida, 200  $\mu$ g/24 h). En el caso del asma perenne (sensibilización a ácaros) se suspende el tratamiento después de 1 año asintomático con función pulmonar normal. En el asma estacional (asma polínico exclusivo) suele ser suficiente el tratamiento coestacional, iniciado 3-4 semanas antes de la polinización.

*¿Quién trata el asma?* El asma infantil es una enfermedad multidisciplinaria en la que intervienen fundamentalmente el pediatra de Atención Primaria, los

servicios de urgencias hospitalarios, los neumólogos y los alergólogos pediatras. En realidad comparten la enfermedad los Centros de Salud y las Unidades Hospitalarias, mayoritariamente los primeros en el asma leve y los segundos en el asma moderada y grave. También es necesario remitir a los servicios hospitalarios a los niños asmáticos en las siguientes situaciones:

1) Asma de difícil manejo<sup>158</sup>, que incluye también al lactante con sibilancias recurrentes y escasa respuesta terapéutica y al asma inestable tipo 1 y 2<sup>159</sup>.

2) Asma leve para valoración funcional diagnóstica o evolutiva, ya que el FEM es insuficiente para monitorizar la función pulmonar y la espirometría forzada requiere personal cualificado, técnica estandarizada y validación de la misma.

## PERSPECTIVAS ACTUALES Y FUTURAS

El arsenal terapéutico actual, constituido por broncodilatadores y glucocorticoides inhalados, es suficiente para controlar el asma en la mayoría de los niños. Se requiere tratamiento a largo plazo, sintomático, con el problema añadido de la cumplimentación. Pocas novedades terapéuticas se han comercializado, a pesar de los importantes esfuerzos de la industria farmacéutica para desarrollar nuevos fármacos. La única novedad de los últimos 30 años han sido los antagonistas y los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton).

Se necesita conocer con mayor profundidad los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos del asma, así como la farmacoterapia de los fármacos utilizados, para apreciar cambios favorables importante en el manejo del asma infantil. Hay numerosas terapias en distintas fases de desarrollo, orientadas a controlar la inflamación y específicamente dirigidas a los eosinófilos, la IgE, las moléculas de adhesión, las citoquinas y quimoquinas, los mediadores de la inflamación y las señales intercelulares. La mayoría de los expertos opinan que sería de interés disponer de nuevas terapias para el asma grave poco controlado con GCI a dosis altas, así como para las crisis graves. Uno de los objetivos a largo plazo está en desarrollar formulaciones terapéuticas que modifiquen la respuesta inmunológica en la enfermedad asmática y cuya intervención terapéutica precoz, especialmente en los primeros años de la vida, modifique el curso natural de la enfermedad.

Mediante las nuevas terapias inmunomoduladoras, se abren nuevas perspectivas. Entre ellas destacan el control de las infecciones de la pequeña vía aérea del lactante (anticuerpos monoclonales anti-VRS, palivizumab) y la administración precoz de omalizumab (anticuerpo monoclonal anti-IgE). De estos y otros avances dispondremos a medio plazo resultados al respecto. Con la esperanza de modificar la enfermedad asmática desde su inicio, desde las etapas más tempranas de la vida, para lograr hoy un niño sano, mañana un adulto sano.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303:671-675.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
3. García-Marcos A, Martínez FD. Epidemiología del asma en la infancia. En: Cobos Barroso N, ed. *Asma, enfermedad crónica infantil*. Madrid: Ed. Doyma, SL, 1998; 43-63.
4. González Díaz C, Sánchez González E, García Marcos L, Morato Rodríguez MD, Molina Zelaia I, Burgaleta Sagaseta A, et al. Prevalencia y gravedad de asma en niños de 13-14 años de Bilbao. *An Esp Pediatr* 1998; 48:608-614.
5. Busquet RM, Antó JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9:2.094-2.098.
6. Bengoa A, Peña B, Galardi MS, Aranzabal M, Rodríguez E, Alcorta P, et al. Prevalencia de asma y factores de riesgo en Vitoria-Gasteiz. Estudio transversal en niños de 12 a 14 años. *Bol Soc Vasco-Nav Pediatr* 1998; 32:2-11.
7. Elizazu JI. Epidemiología del asma, alergia e hiperreactividad bronquial en Logroño. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 1997.
8. López Cortés V, Borderías L, Pérez-Yarza EG, Egido M, Val P, Garrapiz J, et al. Epidemiological study of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in children (abstract). *The Lancet Conference*. Tours: Lancet, 1997:21.
9. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez JI, González Pérez-Yarza E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr* 2000 (en prensa).
10. Rennes ST, Korppi M, Pekkanen J. Prevalence of asthma at school age: a clinical population-based study in eastern Finland. *Acta Paediatr* 1996; 85:59-63.
11. Prahl P, Christiansen P, Hjuler I, Kaae HH. Prevalence of asthma in Danish children aged 8-10 years. *Acta Paediatr* 1997; 86:1.110-1.113.
12. Bardají S, Agudo A, González CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced asthma narrowing in schoolchildren from Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1.112-1.115.
13. Hall IP. Genetics and pulmonary medicine: asthma. *Thorax* 1999; 54:65-69.
14. Cookson WOCM, Young RP, Sandford AL, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340:381-384.
15. Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JM, le Souef P, et al. Fc epsilon RII-beta polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *BMJ* 1995; 311:776-779.

16. Shirakawa TS, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, et al. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994; 7:125-129.
17. Mars DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum IgE concentrations. *Science* 1994; 264:1.152-1.155.
18. Hershey GK, Friedrich MF, Essewein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337:1.720-1.725.
19. Marsh DG, Meyers DA, Blas WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 1981; 305:1.551-1.559.
20. Mapp CE, Balboni A, Baricordi R, Fabbri M. Human leucocytes antigen associations in occupational asthma induced by isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:s139-s143.
21. Young RP, Dekker JW, Wordsworth BP, Schou C, Pile KD, Matthiesen F, et al. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:431-439.
22. Moffat MF, Hill MR, Cornelis F, Schou C, Faux JA, Young RP, et al. Genetic linkage of the T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994; 343:1.597-1.600.
23. Liggett SB. Polymorphism of the beta 2 adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:s156-s162.
24. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphism of the beta 2 adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. *J Clin Invest* 1995; 95:1.635-1.641.
25. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 958-967.
26. Moffatt MF, Cookson WOCM. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997; 6:551-554.
27. Donovan CE, Finn PW. Immune mechanisms of childhood asthma. *Thorax* 1999; 54:938-946.
28. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 970-977.
29. Warner JO, Marguet C, Rao R, Roche WR, Pohunek P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 5):71-75.
30. Kay AB. T cells as orchestrators of the asthmatic response. *Ciba Found Symp* 1997; 206:56-67.
31. Krug N, Madden J, Redington AE, Lackie P, Djukanovic R, Schauer U, et al. T-cell cytokine profile evaluation at the single cell level in BAL, and blood in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:319-326.

32. Hessel EM, Van Oosterhout AJ, Van Ark I, Van Esch B, Hofman G, Van Loveren H, et al. Development of airway hyperresponsiveness is dependent on interferon-gamma and independent of eosinophil infiltration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:325-334.
33. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:445-480.
34. Martínez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1.258-1.268.
35. Martínez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89:21-26.
36. Olivetti JF, Kercksmar CM, Redline S. Pre-and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American children. *Am J Epidemiol* 1996; 143:570-577.
37. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
38. Beer A, Kwak J. Immunology of normal pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18:249-270.
39. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 151:4.562-4.573.
40. Campbell DAJ, Lorber MI, Sweeton JC, Turcotte JG, Niederhuber JE, Beer AE. Breast feeding and maternal-donor renal allografts. *Transplantation* 1984; 37:340-344.
41. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies. Childhood asthma. *Eur respir J Suppl* 1998; 27:17-22s.
42. Morgan WJ, Martínez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39:1.185-1.203.
43. Platts-Mills TA, Sporik RB, Chapman MN, Heymann PW. The role of domestic allergens. *Ciba Found Symp* 1997; 206:173-185.
44. Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, McLaughlin FJ, et al. Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:63-70.
45. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1.067-1.071.
46. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65-74.
47. Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? *Clin Exp Allergy* 1994; 24:603-605.

48. Okahata H, Nishi Y, Mizoguchi N, Yumiba C, Fujii H, Ueda K. Development of serum Dermatophagoides farinae-, ovalbumin- and lactalbumin-specific IgG, IgG1, IgG4, IgA and IgM in children with bronchial asthma/allergic rhinitis or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:39-44.
49. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann I, Foster J, Bauer CP, et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:752-760.
50. Gemou-Engesaeth V, Kay AB, Bush A, Corrigan CJ. Activated peripheral blood CD4 and CD8 lymphocytes in child asthma: correlation with eosinophilia and disease severity. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:170-177.
51. Doi S, Muruyama N, Takamatsu I, Kameda M, Omoto Y, Toyoshima K. CD4 T-lymphocyte activation is associated with peak expiratory flow variability in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:955-962.
52. Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, et al. Cellular immunity is activated and a TH2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 130:584-593.
53. Ratjen F, Bredendiek K, Brendel M, Meltzer J, Costabel U. Differential cytology of bronchoalveolar fluid in normal children. *Eur Respir J* 1994; 7:1.865-1.870.
54. Heaney LG, Stevenson EC, Turner G, Cadden IS, Taylor R, Shields MD, et al. Investigating paediatric airways by non bronchoscopic lavage: normal cellular data. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:799-786.
55. Warner JO. Impact on the quality of management of asthmatic children by monitoring of inflammation. *Allergy* 1993; 48:158-161.
56. Zimmermann B, Lanner A, Enander I, Zimmerman RS, Peterson CGB, Ahlsted S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:564-570.
57. Kristjansson S, Strannegard IL, Strannegard O, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of antiinflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1.179-1.187.
58. Kristjansson S, Shimizu T, Strannegard IL, Wennergren G. Eosinophil cationic protein, myeloperoxidase and tryptase in children with asthma and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:223-229.
59. Van Bever HP, Moens MM, Bridts CH, De Clerck LS, Mertens AV, Bosmans E, et al. Effect of a bronchial provocation test with house-dust mite on blood eosinophilia, eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor, and interleukin 6 in asthmatic children. *Allergy* 1993; 48: 443-449.
60. Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:789-793.
61. Borres MP, Irander K, Bjorksten B. Nasal metachromatic cells in infants in relation to allergic disease and family history of atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 4:184-189.

62. Nishioka K, Saito C, Nagano T, Okano M, Masuda Y, Kuriyama T. Eosinophil cationic protein in the nasal secretion of patients with mite allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1993; 103:189-192.
63. Jean R, Delacourt C, Rufin P, Pfister A, Waernessyckle S, de Blic J, et al. Nasal cytology in rhinitis children: comparison between brushing and blowing the nose. *Allergy* 1996; 51:932-934.
64. De Blic J, Scheinmann P, Dhont P, Pfister A, Paupe J, Da Lage C. Deciding on need for antibiotics in children with acute asthma. *Lancet* 1982; i:629-630.
65. Pin I, Freitag AP, O'Byrne PM, Girgis-Gabardo A, Watson RM, Dolovich J, et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1.265-1.269.
66. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6:1.249-1.256.
67. Wilson NM, Bridge P, Spanevello A, Silverman M. Induced sputum in children: feasibility, repeatability, and relation of findings to asthma severity. *Thorax* 2000; 55:768-774.
68. Riedler J, Grigger J, Stong C, Tauro G, Robertson CF. Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:163-168.
69. Ratjen F, Bredendiek M, Zheng L, Brendel M, Costabel U. Lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage of children without bronchopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:174-178.
70. Ratjen F, Bruch J. Adjustment of bronchoalveolar lavage volume to body weight in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:184-188.
71. Pohunek P, Pokorna H, Stiz I. Comparison of cell profiles in separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children. *Thorax* 1996; 51:615-618.
72. Jobsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM, de Jongste JC. Hydrogen peroxide in exhaled air in stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1997; 10:519-521.
73. Dinarevic S, Byrnes CA, Bush A, Shinebourne EA. Measurement of expired nitric oxide levels in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:396-401.
74. Lunberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. Exhaled nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997; 130:423-427.
75. Nelson BV, Bears S, Woods J, Ling CY, Hunt J, Clapper LM, et al. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997; 130:423-427.
76. Barnes PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S42-S49.
77. Johnston SL. Bronchial hyperresponsiveness and cytokines in virus-induced asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:7-9.
78. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl 16):58-83.

79. Avital A, Bar Yishay E, Springer C, Godfrey S. Bronchial provocation test in young children using tracheal auscultation. *J Pediatr* 1988; 112:591-594.
80. Noviski N, Cohen L, Springer C, Bar Yishay E, Avital A, Godfrey S. Bronchial provocation determined by breath sounds compared with lung function. *Arch Dis Child* 1991; 66:952-955.
81. Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Use of transcutaneous oxygen tension, arterial oxygen saturation, and respiratory resistance to assess the response to inhaled methacholine in asthmatic children and normal adults. *Thorax* 1991; 46:433-437.
82. Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995; 8:364-370.
83. Yong SC, Smith CM, Wach R, Kurian M, Primhak RA. Methacholine challenge in preschool children: methacholine-induced wheeze versus transcutaneous oximetry. *Eur Respir J* 1999; 14:1.175-1.178.
84. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF, Dutch CNSLD Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54:103-107.
85. Morato Rodríguez M<sup>a</sup>D, González Pérez-Yarza E, Emparanza Knörr JI, Pérez Legorburu A, Aguirre Conde A, Delgado Rubio A. Valores espirométricos en niños sanos de un área urbana de la Comunidad Autónoma Vasca. *An Esp Pediatr* 1999; 51:17-21.
86. Waalkens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:645-651.
87. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens H, Koeter GH, Dekhuijzen, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47:429-436.
88. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1998; 138:317-320.
89. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:855-861.
90. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV<sub>1</sub> and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42:487-490.
91. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. Editorial. *BMJ* 1998; 316:1.546-1.547.
92. Lebowitz MD. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11:166-174.
93. Cobos Barroso N. Flujo espiratorio máximo: del mito a la realidad. *An Esp Pediatr* 1996; 44 (suppl 77):46-49.

94. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995; 152:1.107-1.136.
95. Cobos Barroso N, Reverté Bover C, Liñán Cortés S. Evaluación de dos medidores portátiles de flujo espiratorio máximo y valores de referencia para escolares de 6 a 16 años. *An Esp Pediatr* 1996; 45:619-625.
96. Lodrup Carlsen KC. Tidal breathing analysis in infants and preschool children: tidal flow-volumen loops. *Eur Respir Monogr* 1997; 5:27-57.
97. Martínez Gimeno A, García Hernández G, Martín Ferrer M, Villa Asensi A, Lopes-Silvarrey A, Nogales Espert A. Valoración de la función pulmonar del lactante mediante curvas de flujo espiratorio parcial forzado con chaquetilla neumática: patrones normales y patológicos. *An Esp Pediatr* 1994; 40:279-283.
98. Pérez-Yarza EG, De Frutos C, Mintegui J. *Pediatría Práctica. Bronquiolitis*. Barcelona: Prous Ciencia, SA, 2000; 37-60.
99. González Pérez-Yarza, E. Factores de riesgo. En: Cobos N, ed. *Asma, enfermedad crónica infantil*. Madrid: Doyma Eds, 1998; 103-130.
100. González Pérez-Yarza E. El niño silbante y el niño asmático. En: Sanchis J, Casan P, eds. *Avances en Asma*. Barcelona: Prous Science, 1999; 53-62.
101. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:811-817.
102. Martínez FD, Antognoni G, Macri F, Bonci E, Midulla F, De Castro G, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:518-523.
103. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 25:1.067-1.071.
104. Young S, O'Keefe, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72:16-24.
105. Landau LI. Risk of developing asthma. State of Art. *Pediatric Pulmonol* 1996; 22:314-318.
106. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76:315-319.
107. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75:392-398.
108. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CIM, et al. Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333:894-900.
109. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1.501-1.507.

110. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
111. Godfrey S. Bronchiolitis and asthma in infancy and early childhood. *Thorax* 1996; 51 (suppl 2):S60-S64.
112. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972; 30:316-321.
113. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981; 67:6-12.
114. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994; 73:478-480.
115. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101:596-605.
116. Braman SS, Corrao WM. Chronic cough: diagnosis and treatment. *Primary Care* 1985; 12:217-225.
117. Puolijoki H, Lahdensuo A. Chronic cough as a risk indicator of broncho-pulmonary disease. *Eur Respir J* 1987; 71:77-85.
118. Spelman R. Two-year follow-up of the management of chronic or recurrent cough in children according to an asthma protocol. *Br J Gen Practice* 1991; 41: 406-409.
119. Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJ, Reid JA, Heaf D, Pearson MG. Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75:489-493.
120. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann allergy* 1991; 66:278-285.
121. Timonen KL, Pekakanen J, Korppi M, Vahteristo M, Salonen RO. Prevalence and characteristics of children with chronic respiratory symptoms in eastern Finland. *Eur Respir J* 1995;8:1.155-1.160.
122. Ninan TK, Macdonald L, Russell G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child* 1995; 73:403-407.
123. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig ML, Halonen M, Martínez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1.259-1.265.
124. Gray EJ, Peat JK, Mellis CM, Harrington J, Woolcock AJ. Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren: Part I: prevalence and effect of air pollutants in coastal regions. *Aust NZ J Med* 1994; 24:168-175.
125. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998; 79:411-414.
126. Grupo de Trabajo en Asma Infantil de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de tratamiento del asma infantil. *An Esp Pediatr* 1995; 4: 439-446.
127. Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ediciones Doyma; 1998; 331-370.

**224** PARTICULARIDADES EN EL MANEJO DEL ASMA INFANTIL

128. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:1-17.
129. Aerosol Consensus Statement. Consensus conference on aerosol delivery. *Chest* 1991; 100:1.106-1.109.
130. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert pannel 2. National Institutes of Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 97-4051. July 1997.
131. AAARC Clinical Practice Guideline. Selection of an aerosol delivery device for neonatal and pediatric patients. *Respir Care* 1995; 40:1.325-1.335.
132. O'Callaghan C, Barry PW. Asthma drug delivery devices for children. *BMJ* 2000; 320:664.
133. Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:856-860.
134. Dubus JC, Stremmer N, Mely L, Bruguerolle B. Influence de la chambre d'inhalation sur la bronchodilatation chez l'enfant asthmatique. *Rev Mal Resp* 1997; 14:193-198.
135. Wildhaber JH, Janssens HM, Pierart F, Dore ND, Thompson BC, Troedson R. Lung deposition from a pressurised metered dose inhaler through a spacer device in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:A640.
136. Rufin P, Benoist MR, Panqueva P, Brouard JJ, De BJ, Scheinmann P. Efficacité d'un inhalateur de poudre (Turbuhaler) dans la crise d'asthme modérée de l'enfant. *Rev Mal Resp* 1993; 10:545-550.
137. Konig P, Gayer D, Kantak A, Kreutz C, Douglass B, Hordvik NL. A trial of metaproterenol by metered-dose inhaler and two spacers in preschool asthmatics. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:247-251.
138. Agertoft L, Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. *Arch Dis Child* 1994; 71:217-220.
139. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WCJ, Devadason SG, LeSouef PN, Tiddens HAWM. Age dependent variability of aerosol delivery from spacers in young asthmatic children in daily life. *Eur Respir J* 1998; 12(Supl 28):378s.
140. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol - a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000; 82:495-498.
141. O'Callaghan C, Barry PW. How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82:185-191.
142. Bisgaard HA. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:856-860.
143. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from holding chambers with attached facemask. *Arch Dis Child* 1992; 67:580-585.
144. Collis GG, Cole CH, Le Souef PN: Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children. *Lancet* 1990; 336:341-343.
145. Le Souf PN. Validity of methods used to test airway responsiveness in children. *Lancet* 1992; 339:1.282-1.284.

146. Salmon B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosols reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? *Arch Dis Child* 1990; 65:401-403.
147. Price JF. Asthma, growth and inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1993; 87 (suppl A):23-26.
148. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82(Supl II):ii10-ii14.
149. Pérez-Yarza EG, Garmendia A, Mintegui J, Callén M, Albisu Y, Rubio E. Tratamiento crónico del asma leve con antiinflamatorios inhalados. *An Esp Pediatr* 1994; 41:102-106.
150. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasona propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an one parallel group study). *Respir Med* 1995; 89:363-368.
151. Hodges I, Netherway T. Once daily inhaled fluticasona propionate is as effective as twice daily in children with stable mild to moderate asthma. *Thorax* 1998; 53 (suppl 4):A55.
152. Borrajo E, Gutiérrez Sánchez E, Gutiérrez Macías A. Asma y crecimiento. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (suppl 1):55-63.
153. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasona propionate and budesonida: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10:1.507-1.512.
154. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:967-976.
155. Lipworth BJ. Systemic effects of inhaled corticosteroid therapy: a systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:945-955.
156. Jackson LD, Polygenis D, McIvor RA, Worthington I. Comparative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6:26-37.
157. McCown C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316:668-672.
158. Balfour-Lynn I. Difficult asthma: beyond de guidelines. *Arch Dis Child* 1999; 80:201-206.
159. Ayres JG. Classification and management of brittle asthma. *Br J Hosp Med* 1997; 57:387-389.
160. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK, Inamura H, Mascali JJ, Klinnert M, et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(suppl 2):74-78.
161. Nicolaidis NC, Holroyd KJ, Ewart SL, Eleff SL, Kiser MB, Dragwa CR, et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:13.175-13.180.
162. Dewar JC, Wilkinson J, Wheatley AP, Thomas NS, Doull J, Morton N, et al. The glutamine 27  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:261-265.

163. Dewar JC, Wheatley AP, Venn A, Morrison JF, Britton J, Hall IP.  $\beta_2$  adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:442-448.
164. Turki J, Pa J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the  $\beta_2$  adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95:1.635-1.641.
165. May IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345:1.213-1.214.
166. Martínez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Associations between genetic polymorphisms and the  $\beta_2$ -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3.184-3.188.
167. Tan S, Hall IP, Dewar JC, Dow E, Lipworth B.  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism is associated with susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350:995-999.
168. Howell WM, Holgate ST. Human leukocyte antigen genes and allergic disease. *Monogr Allergy* 1996; 33:53-70.
169. Campbell DA, Li Kam Wa E, Britton J, Holgate ST, Markham AF, Morrison JF. Polymorphism at the tumour necrosis factor locus and asthma. *Monogr Allergy* 1996; 33:125-137.
170. Moffat MF, Cookson WOCM. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997; 6:51-554.
171. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99:1.130-1.137.
172. Laing LA, Goldblatt J, Eiber E, et al. A common polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: A1986.
173. Hill MR, Cookson WOCM. New variant of the 13 subunit of the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc $\epsilon$ R1-E237G): association with measures of atopy and bronchial hyper-responsiveness. *Hum Mol Genet* 1996; 7:959-962.
174. Hershey GKK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatil TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the  $\alpha$  subunit of the interleukin-4-receptor. *N Engl J Med* 1997; 337:1.720-1.725.
175. Lane SJ, Arm JP, Staynov DZ, Lee TH. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid resistant bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11:42-48.

## ÍNDICE DE AUTORES

**Ancochea Bermúdez, Julio**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**Barberà Mir, Joan Albert**

Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratoria. Hospital Clínic. Barcelona

**Belda Ramírez, José**

Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona

**Blanco Aparicio, Marina**

Servicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

**Duce Gracia, Fernando**

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Fernández-Bujarrabal Villoslada, Jaime**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Área de Cantoblanco. Madrid

**Frutos Martínez, Cristina de**

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. San Sebastián

**Fuente Lumbreras, Susana de la**

Becaria de investigación. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

**García Río, Francisco**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**González Pérez-Yarza, Eduardo**

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. San Sebastián

**Izquierdo Alonso, José Luis**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Guadalajara

**Jiménez de Castro, David**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Guadalajara

**Martín Escribano, Pedro**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Mayoralas Alises, Sagrario**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Miguel Díez, Javier de**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Guadalajara

**Mintegui Aramburu, Javier**

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. San Sebastián

**Otero González, Isabel**

Servicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

**Perpiñá Tordera, Miguel**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Picado Valles, Cesar**

Servicio de Neumología. Instituto Clínico de Neumología y Cirugía Torácica.  
Hospital Clínic. Barcelona

**Sánchez Herrero, Guadalupe**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Sanchis Aldas, Joaquín**

Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona

**Santos Pérez, M.<sup>a</sup> Salud**

Becaria SEPAR. Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratoria. Hospital Clínic.  
Barcelona

**Sebastián Ariño, Antonio**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

**Verea Hernando, Héctor**

Servicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña

**Villasante Fernández-Montes, Carlos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## ÍNDICE ANALÍTICO

### A

Ácido araquidónico, 132, 135  
Acidosis respiratoria, 12  
Adherencia, 185-189  
Aerosoles, 68, 113  
Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, 24, 32, 62, 99, 131, 139, 167  
Agudización del asma, 12, 16, 19, 22, 44  
Aire frío, 67, 137, 202  
Alcalosis respiratoria, 12  
Alergenos, 67, 158  
Alteraciones, 121  
Anafilaxia, 111  
Ansiedad, 181  
Antiinflamatorios no esteroideos, 137, 158, 166  
Asma  
– corticorresistente, 152, 160-163  
– de difícil control, 152, 169, 215  
– de riesgo vital, 152, 164-167  
– inestable, 152, 163, 164  
– infantil, 193-215  
– – diagnóstico, 200-210  
– – epidemiología, 194-196  
– – patogenia, 198-200  
– ocupacional, 66  
Aspergilosis broncopulmonar, 157  
Atopia, 65, 166, 204  
Autocuidados, 176-178, 184, 187

### B

Beclometasona, 114, 115, 140, 213  
Bloqueadores beta, 158  
Biopsia bronquial, 22, 31  
Bromuro de ipratropio, 25, 62  
Broncodilatador, 24-27, 37, 59, 67, 202

Broncospasmo, 32, 42, 44, 67, 111  
Bronquiectasias, 34, 36  
Budesonida, 101, 114, 115, 213

### C

Calidad de vida relacionada con la salud, 75-96  
Cámaras de inhalación, 59, 61, 113, 210  
Candidiasis, 121  
Capacidad de respuesta, 79  
Cataratas, 114, 120  
Células epiteliales, 33, 123  
Ciclosporina, 168  
Citoquinas, 34, 159  
Consumo de oxígeno, 17  
Coste-utilidad, 81  
Crecimiento, 114, 118-120  
Cromonas, 67, 109, 110, 111, 141  
Cuestionario, 65, 80-92  
– de apoyo social funcional de Duke-Unk, 184  
– de calidad de vida en el asma, 85-92  
– de salud general de Goldberg, 183  
– discriminativo, 82  
– específico, 81  
– evaluativo, 82  
– genérico, 80  
– – escalas de utilidad, 81  
– EuroQol 5-D, 87  
– – perfiles de salud, 80, 86  
– HAD  
*Chlamydia pneumoniae*, 41-55, 159

### D

Densitometría, 115, 116  
Diabetes, 114, 120  
Difusión alveolocapilar, 13

## 230 ÍNDICE ANALÍTICO

Disfonía, 124  
Disfunción de cuerdas vocales, 155  
Disnea, 111, 137  
Dosímetro, 69

### E

Eje hipófiso-adrenal, 115, 116  
Ejercicio, 67, 137, 202  
Embarazo, 122, 136  
Eosinófilos, 33  
– eosinofilia en esputo, 32-34, 102, 201  
EPOC, 48, 62, 68, 78, 102, 154  
Espacio muerto fisiológico, 15  
Epidemiología, 44-48  
Espirometría, 19, 32, 58, 64, 100  
Esputo, 201  
– inducido, 32, 33  
Estrógenos, 118, 157

### F

Factor activador de plaquetas, 22  
Factor de necrosis tumoral-alfa, 50, 159  
Farmacocinética, 136  
Fatiga muscular, 13  
Fenotipos, 197  
FEV<sub>1</sub>, 12, 19, 23, 52, 59, 70, 101, 140, 153  
Fiabilidad, 79, 82  
Fibrobroncoscopia, 31, 201  
Flujo espiratorio máximo, 32, 60, 63, 64, 70, 100, 153, 204  
Fluticasona, 114, 213  
Formoterol, 62  
Fórmula de Bohr, 15

### G

Gases  
– arteriales, 11  
– inertes, 14, 21  
Gasto cardíaco, 18  
Genética del asma, 159, 196-198

Glaucoma, 114, 120  
Glucocorticoides, 33, 36, 101, 111, 112-114, 138, 212  
Glucosa, 20  
Gradiente alveoloarterial de oxígeno, 12

### H

Hipercapnia, 12  
Hiperinsuflación, 17  
Hiperlipidemia, 114, 122  
Hiperrespuesta bronquial, 65-70, 100, 196, 200, 202  
Hipocapnia, 12  
Hipoxemia, 12, 26  
Histamina, 50, 66, 68

### I

Inflamación, 31-38, 133  
Inmunoglobulinas, 43, 159, 169  
Intercambio gaseoso, 11-30  
Interleucinas, 42

### L

Lactante, 122, 206  
Lavado broncoalveolar, 200  
Leucotrienos, 131, 134  
– antileucotrienos, 33, 36, 103, 131-150  
– cisteinil-leucotrienos, 111, 132, 146  
Linfocitos, 33, 42, 198

### M

Macrófagos, 42, 133  
Macrólidos, 50, 159  
Mastocitos, 34  
MEF<sub>25%</sub>, 59, 202  
MEF<sub>50%</sub>, 59, 202  
Metacolina, 66, 68  
Metilxantinas, 26

Metotrexato, 169  
 Miopatía, 114, 120  
 Mometasona, 114  
 Monitorización, 63, 97-103  
 Montelukast, 111, 136, 140, 215  
 Mucosa bronquial, 35, 123  
*Mycoplasma pneumoniae*, 45, 159

N

Nebulizadores, 32, 34, 62, 69, 214  
 Neutrófilos, 102, 133  
 Nivel socioeconómico, 166, 187

O

Obstrucción, 17, 100  
 Osteoporosis, 114, 116  
 Oxido nítrico, 34-37, 102, 142, 201  
 Oxigenoterapia, 23

P

PD<sub>20</sub>, 69, 101  
 Perfusión capilar, 15  
 Pletismografía, 205  
 Polimorfismos, 159, 160  
 Pranlukast, 111, 135, 215  
 Prednisona, 115  
 Prostaglandinas, 133  
 Provocación bronquial, 67, 137  
 Prueba de Morinsky-Green, 186  
 Psicomorbilidad, 178-185  
 Psicopatía, 114, 122

R

Reflujo gastroesofágico, 155, 157  
 Resistencia vía aérea, 60, 206  
 Reversibilidad, 58-63  
 Rinitis, 66, 143

S

Salbutamol, 24, 59, 62, 63  
 Sales de oro, 169  
 Salmeterol, 62, 141  
 Sensibilidad, 43, 79, 82, 115  
*Shunt*, 13, 15  
 Sibilancias, 44, 155, 206  
 Síndrome  
 – de Churg-Strauss, 113, 157  
 – – relacionado con antileucotrienos, 111, 144-146  
 – de Cushing, 114, 122, 161  
 – de Sjögren, 155  
 Sinusitis, 155, 156  
 Solución salina hipertónica, 32, 202

T

Terbutalina, 59, 62  
 Teofilinas, 26  
 Tos, 102, 111, 208-210  
 Troleandomicina, 169  
 Tuberculosis, 121, 154

V

Validez, 82  
 Variabilidad, 59, 63, 100, 202  
 Ventilación alveolar, 17  
 Ventilación-perfusión  
 – desequilibrios, 13, 18-22  
 – relaciones, 13-17  
 Vértigo, 111  
 Vírica  
 – infección, 34, 36, 41-43  
 – *influenzae*, 42  
 – sincitial respiratorio, 42  
 Volumen  
 – corriente, 202  
 – reserva espiratoria, 206  
 – residual, 206

Z

Zafirlukast, 111, 136, 141, 145, 215  
 Zileuton, 111, 135, 215