

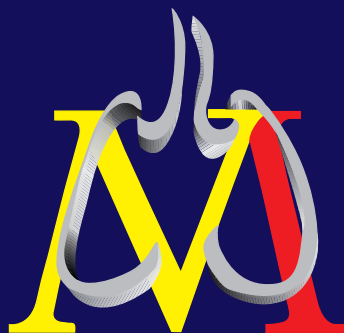
**Monografías NEUMOMADRID**

**VOLUMEN XXI / 2013**

# **Actualización en asma**

**CAROLINA CISNEROS SERRANO**

**CELIA PINEDO SIERRA**



Monografía NEUMOMADRID

VOLUMEN XXI/2013

# ACTUALIZACIÓN EN ASMA

Carolina Cisneros Serrano  
Celia Pinedo Sierra



“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-15950-06-6

Monografías de la Sociedad Madrileña  
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XXI/2013

# ACTUALIZACIÓN EN ASMA

Carolina Cisneros Serrano  
Celia Pinedo Sierra

## Junta Directiva

*Presidente:* Dr. German Peces-Barba Romero  
*Vicepresidente Neumólogo:* Dr. Francisco Javier García Pérez  
*Vicepresidente Cirujano Torácico:* Dr. Ramón Moreno Balsalobre  
*Secretaría:* Dra. Carolina Cisneros Serrano  
*Tesorera:* Dra. Celia Pinedo Sierra  
*Vocal Congresos:* Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa  
*Vocal Científico:* Dr. Felipe Villar Álvarez  
*Vocal Grupos de Trabajo:* Dr. Luis Gómez Carrera  
*Vocal Pediatría:* Dra. M<sup>a</sup> Carmen Luna Paredes  
*Vocal M.I.R.:* Dra. Ana María González Salazar  
*Expresidente en ejercicio:* Dr. José M. Rodríguez González-Moro

## Comité Científico

*Presidente:*  
Dr. Felipe Villar Álvarez  
  
*Vocales:*  
Dr. Rodrigo Alonso Moralejo  
Dra. M<sup>a</sup> Soledad Alonso Viteri  
Dra. Dolores Álvaro Álvarez  
Dra. M<sup>a</sup> Antonia Gómez Mendieta  
Dr. Luis Jiménez Hiscock  
Dra. Rosa Malo de Molina  
Dra. Celia Pinedo Sierra  
Dra. M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez  
Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Ruiz Cobos



# Índice de capítulos

<b>Introducción</b> .....	7
<i>Carolina Cisneros Serrano, Celia Pinedo Sierra</i>	
<b>Epidemiología e impacto socio-sanitario del asma</b> .....	9
<i>Carolina Cisneros Serrano, Rosa Mar Gómez Punter, Gilda Fernandes</i>	
<b>Asma: patogenia y bases moleculares</b> .....	19
<i>Silvia Sánchez-Cuéllar, Cristina López Riobos, María Somiedo Gutiérrez</i>	
<b>Asma: fisiopatología e hiperrespuesta bronquial</b> .....	35
<i>Miguel Perpiñá Tordera, Cristina Navarro Soriano</i>	
<b>Abordaje diagnóstico en el asma</b> .....	51
<i>Juan Fernández-Lahera Martínez, David Romero Ribate, Carlos Villasante Fernández-Montes</i>	
<b>Gravedad y control</b> .....	67
<i>Andrea Trisán Alonso, Antolín López Viña</i>	
<b>Aspectos fundamentales en el asma: educación y medida de la adherencia</b> .....	77
<i>Carlos Melero Moreno, Rocio Magdalena Díaz Campos</i>	
<b>Tratamiento de mantenimiento y en la exacerbación asmática</b> .....	87
<i>M<sup>a</sup> Ángeles Ruiz Cobos, M<sup>a</sup> Belén Arnalich Jiménez, Álvaro Casanova Espinosa</i>	
<b>Nuevos tratamientos en asma</b> .....	103
<i>Carlos Almonacid Sánchez, Carlos Melero Moreno</i>	
<b>Asma de control difícil</b> .....	113
<i>Celia Pinedo Sierra, Beatriz Morales Chacón, Gema Rodríguez Trigo</i>	
<b>Comorbilidades en el paciente asmático</b> .....	125
<i>Soledad Alonso Viteri, M<sup>a</sup> Socorro Pérez Bustamante</i>	
<b>Asma ocupacional</b> .....	133
<i>Isabel Urrutia Landa, Silvia Pascual Erquicia, Itziar Arrizubieta Basterrechea</i>	
<b>El asma en situaciones especiales</b> .....	145
<i>Mercedes García-Salmones Martín, Celia Zamarro García, Laura Rey Terron</i>	
<b>Índice de autores</b> .....	153
<b>Índice de materias</b> .....	155



# INTRODUCCIÓN

*Carolina Cisneros Serrano, Celia Pinedo Sierra*

El asma bronquial es conocida desde muy antiguo (en la época de los egipcios), pero no ha sido hasta hace unas pocas décadas en que se ha cambiado radicalmente el concepto de la misma gracias a los avances en el campo de la inmunología. Así, si bien hoy entendemos el asma como un proceso inflamatorio crónico que afecta a la vía aérea, no es más cierto que, a pesar de la enorme cantidad de literatura y del indudable aumento en el conocimiento de los múltiples aspectos de la misma, quedan aún muchas cuestiones por resolver.

Cada año que pasa surgen nuevas actualizaciones en este campo que van quedando obsoletas en los años posteriores. Esto es lo que ha ocurrido con la anterior monografía de asma de nuestra sociedad que se editó hace una década. Es por ello que, desde el grupo de asma de Neumomadrid, nos planteamos realizar una actualización de la misma, incorporando los últimos avances en múltiples campos relativos al estudio y abordaje de esta enfermedad, aún sabiendo que en poco tiempo probablemente ocurrirá lo mismo.

En el campo epidemiológico parece que se observa una meseta de la prevalencia en los países desarrollados mientras que se espera un aumento en los próximos años ligados a la creciente urbanización en países en desarrollo. Hay nuevos estudios sobre costes de la enfermedad y evidencias de cómo la implementación de planes estratégicos pueden mejorar el impacto socio-sanitario y el gasto de una enfermedad tan prevalente como es el asma.

En el terreno de la patogenia, se ha logrado un mejor conocimiento de algunos mediadores o moléculas que ya se han convertido en nuevas dianas terapéuticas, así como en el proceso de la remodelación bronquial que se produce en el asma.

Han aparecido nuevos métodos tanto para la medida de la función pulmonar, haciendo hincapié en la evaluación de las vías respiratorias de menor calibre de especial interés en esta enfermedad, como para la medición de la inflamación (acuñándose incluso el término de “inflamometría”) aspecto que ocupa un papel crucial en el asma.

En estos años, hemos asistido a un cambio a nuestro juicio fundamental, en la evaluación de los pacientes realizando un tratamiento dirigido a obtener y mantener un adecuado control de la enfermedad, lo que ha supuesto cambios tanto en la clasificación como en el abordaje terapéutico de la enfermedad, habiéndose desarrollado nuevas herramientas de uso en la clínica (cuestionarios) que han supuesto una importante ayuda en la práctica diaria.

Asimismo, se ha avanzado en el conocimiento de otras enfermedades que se asocian con una mayor frecuencia al asma y que influyen de forma especial en el control de la misma.

Se han incorporado las nuevas normativas como la de asma de control difícil desarrollada desde SEPAR y de asma ocupacional.

En lo referente al tratamiento, se han actualizado los escalones terapéuticos, así como el manejo del asma aguda; y se ha realizado

una puesta al día de las nuevas moléculas en fase de investigación como futuros tratamientos para el asma.

Sin dejar de lado aspectos tan importantes en esta enfermedad crónica como siguen siendo la educación y la evaluación del cumplimiento terapéutico.

Por último, se ha querido actualizar el conocimiento y revisar el abordaje de esta enfer-

medad en situaciones especiales como son el embarazo y la edad avanzada.

Los coordinadores quisiéramos desde aquí agradecer a los autores el enorme esfuerzo realizado para lograr que, esta monografía pueda resultar de interés y de ayuda para todos aquellos médicos que, sin ser expertos en la materia, se encuentran implicados en el cuidado de los pacientes con asma.

# EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL ASMA

Carolina Cisneros Serrano, Rosa Mar Gómez Punter, Gilda Fernandes

## RESUMEN

El asma constituye, a día de hoy, un considerable problema de salud a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia, a que afecta a un rango amplio de edades, a su carácter crónico y a que, cuando no está controlada, limita de manera importante la vida de los que la sufren, pudiendo llegar a ser incluso mortal<sup>(1)</sup>.

Supone una gran carga o impacto (BURDEN) en nuestra sociedad, no solo por el gasto sanitario que genera, sino también por la pérdida de productividad que conlleva y el efecto que produce en el estilo de vida de cada individuo<sup>(2)</sup>.

El asma se caracteriza por ser una enfermedad muy heterogénea, de origen multifactorial, de curso variable e intermitente a lo largo de la vida, cuyos síntomas pueden mimetizar o confundirse con otras patologías y en la que no existe un “gold estándar” a la hora de establecer el diagnóstico. Todo ello dificulta enormemente los estudios epidemiológicos y la estimación de datos sobre prevalencia.

En las últimas décadas hemos asistido a un descenso progresivo de la prevalencia del asma en los países desarrollados (Norteamérica y Europa occidental), posiblemente debido a un cambio en el diagnóstico, junto a un aumento de la misma en países que previamente tenían cifras menores<sup>(1)</sup>.

Aunque, debido a la dificultad que conlleva la realización de amplios estudios epidemiológicos, no existen grandes novedades en este campo en los 10 últimos años, sí que disponemos de mayor información en lo referente a costes y a planes estratégicos de abordaje y mejora del asma en algunos países.

## INTRODUCCIÓN

Debido a que el asma es una enfermedad muy heterogénea, que se encuentra influenciada por múltiples factores ambientales, estamos acostumbrados a un “baile de cifras” de prevalencia que varían según la metodología utilizada en los diferentes estudios, así como según la edad de la población que se estudia. Este hecho, unido a la dificultad que entraña desde siempre el diagnóstico de asma y a que los síntomas característicos de la misma se confundan con frecuencia con otras enfermedades, deja entrever enormes diferencias en los datos epidemiológicos.

Existen dos grandes estudios epidemiológicos que comenzaron en la década de los 90 y que continúan abiertos, que han aportado información muy valiosa en este terreno: El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (*Community Respiratory Health Survey –ECRHS–*), realizado en adultos y publicado en 1996<sup>(3)</sup>; y el estudio ISAAC (*International Study of asthma and allergies in Childhood*), que se realizó en niños en la misma década<sup>(4)</sup>.

Según el grupo de GINA encargado de evaluar el impacto del asma a nivel mundial, en su reciente documento<sup>(5)</sup>, afirma que el asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, estimándose que la padecen unos 300 millones de personas en todo el mundo. En los últimos 40 años, la prevalencia de asma se ha incrementado en todos los países paralelamente a la de la alergia.

Se ha observado un aumento en la prevalencia de dicha enfermedad en aquellas comunidades que adoptan un estilo de vida occidental y una creciente urbanización, estimándose que, en el año 2025, un 45-59 %

de la población mundial viva en regiones urbanizadas; se prevé que la prevalencia podría incrementarse en otros 100 millones. Asimismo, recuerdan que el número de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (DALYs) debido al asma a nivel global ronda los 15 millones por año, cifra equiparable a las de la diabetes, la cirrosis o la esquizofrenia.

No debemos olvidar, además, el hecho de que, el asma sigue siendo responsable de una de cada 250 muertes a nivel mundial, siendo la mayor parte de ellas prevenibles, con un adecuado tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

Por último, el impacto económico del asma, tanto en términos de costes directos (hospitalizaciones, visitas a urgencias y fármacos), como indirectos (bajas laborales y muertes o incapacidades prematuras), sigue siendo de gran envergadura.

Hoy en día se han identificado ciertas barreras a la hora de reducir el impacto del asma, como son: la pobreza, educación e infraestructuras sanitarias deficientes; la falta de información adecuada; el deficiente acceso y el coste de la medicación; los factores ambientales (alergenos, polución, tabaco, exposición laboral) y el abordaje de la enfermedad basado en síntomas y no en datos objetivos.

No obstante, no todo son malas noticias ya que, en algunos países europeos con alta prevalencia, se ha observado una tendencia descendente en niños, de manera que la epidemia de asma estaría tocando su fin en estos países<sup>(6)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA

### Incidencia y prevalencia del asma

#### *A nivel mundial*

El rango de prevalencia de asma varía entre un 1 y un 18% en los diferentes países y, aunque existen zonas en donde la prevalencia va en aumento (África, Latinoamérica, Asia), las diferencias de prevalencia globales disminuyen<sup>(7)</sup>.

El estudio europeo<sup>(3)</sup> determinó que la prevalencia media del asma en la población estudiada era del 4,5%, en muestras de población general de individuos entre 20 y 44 años procedentes de 22 países de todo el mundo, durante el periodo 1993-4, siendo los países que mostraron las mayores cifras de prevalencia, los de habla inglesa. Además, mostró que las cifras de prevalencia eran muy variables en las distintas zonas geográficas (Fig. 1). Así, por ejemplo, podemos ver prevalencias elevadas en países como Australia (14,7%); Nueva Zelanda (15,1%); Irlanda (14,6%); Canadá (14,1%) o Perú (13%) y EE.UU. (10,9%). Por el contrario, se observan las menores cifras en países como Indonesia (1,1%), Albania (1,3%); Rumanía (1,5%) o Rusia (2,2%).

En la primera fase del estudio ISAAC<sup>(4)</sup>, realizado durante 1994 en 19 países, se observó que la prevalencia de síntomas de asma en la infancia, hasta 13-14 años, era mayor que en el grupo de adultos y que, al igual que en el estudio en adultos, la prevalencia varía enormemente entre los distintos países del mundo, desde un 2% en Indonesia hasta un 32% en el Reino Unido, existiendo una buena correlación con los datos del estudio europeo según los diferentes países.

#### *España*

Las tasas de prevalencia de asma en España, determinadas en el ECRHS, fueron bajas en comparación con otros países de nuestro entorno y, al igual que lo que ocurría en el conjunto de países, se observó una gran variabilidad según las diferentes zonas geográficas evaluadas, con cifras que oscilan entre el 2,1% en Galdakano y el 6,3% de Huelva<sup>(5)</sup>. Tras 5-11 años se han reevaluado los mismos pacientes, una cohorte de adultos jóvenes que ha envejecido, y se ha comprobado que existe mayor número de pacientes tratados pero no de síntomas de asma, sugiriendo que la mayor utilización de tratamientos eficaces conduce a una disminución de la morbilidad o bien que un mayor número de pacientes con asma leve se reconocen como asmáticos<sup>(8,9)</sup>.

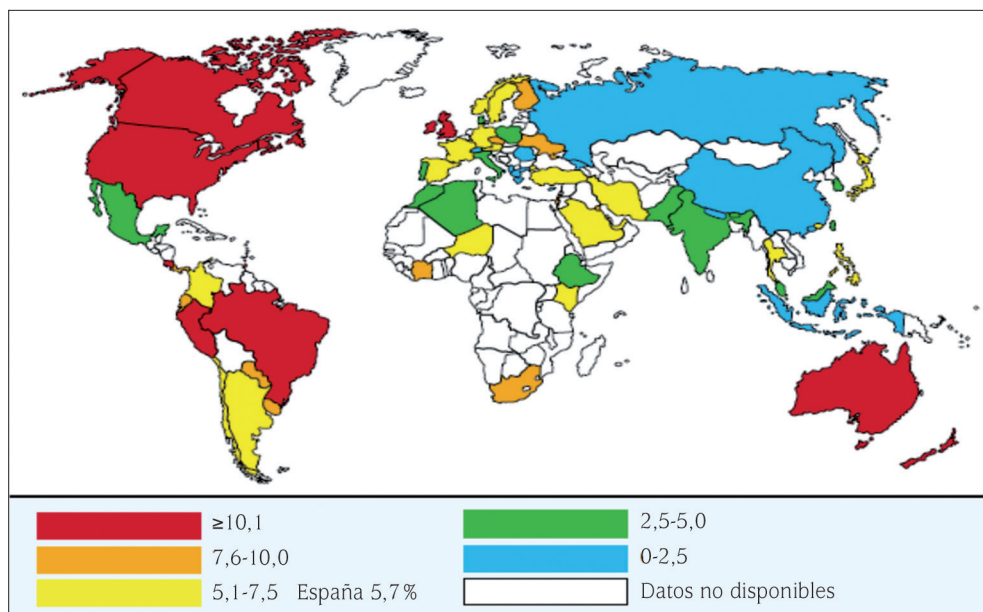


FIGURA 1. Mapa mundial de prevalencia del asma. (Modificado de ref. 5).

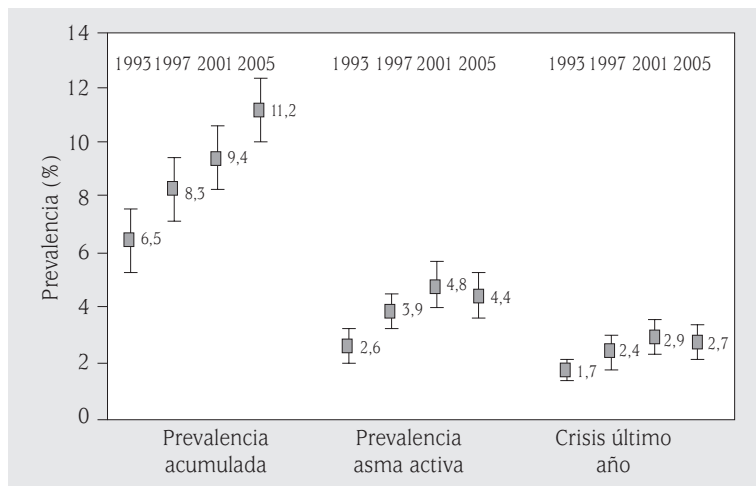
La cifra de prevalencia media en España, observada en la primera fase del estudio ISAAC realizado durante 1994, fue de 10,3 %, oscilando entre el 5,5 % en Pamplona y el 15,4 % en Cádiz<sup>(4)</sup>. Durante las últimas décadas se han realizado estudios en niños españoles en diferentes comunidades y los resultados muestran el incremento de la prevalencia del asma en nuestro país. Y, según datos publicados, que comparan la prevalencia en el año 1994 con la del 2002, utilizando la metodología ISAAC, en nuestro país la prevalencia en el grupo de edad entre los 13 y 14 apenas se ha modificado, aunque ha habido un claro aumento entre los niños de 6 y 7 años<sup>(10)</sup>.

### Comunidad de Madrid

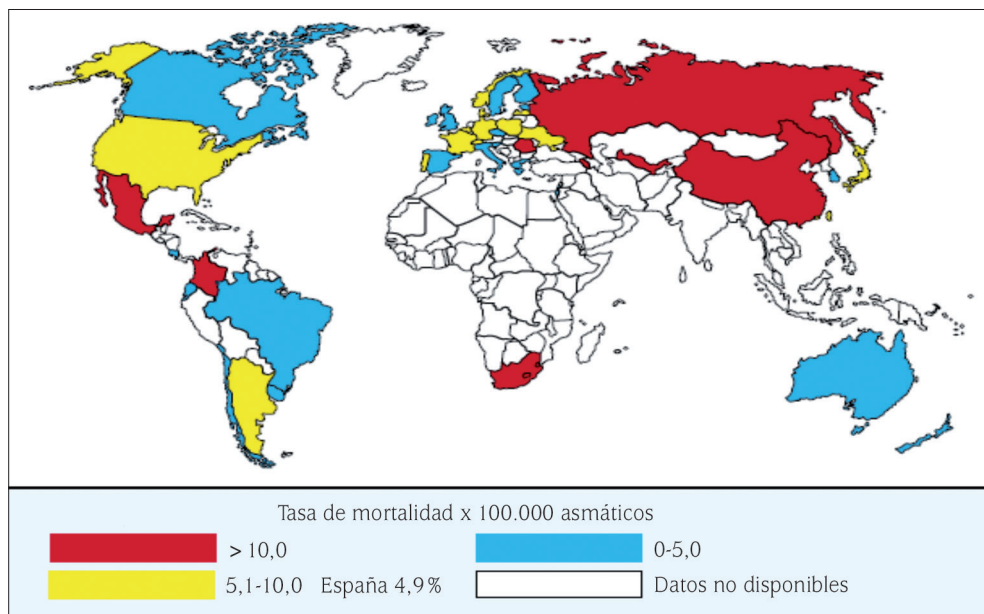
En la Comunidad de Madrid, según resultados de la Encuesta de Prevalencia de Asma de 1993<sup>(11)</sup>, sobre una muestra de 4.652 personas de 2 a 44 años, y que utiliza el cuestionario del estudio ECRHS, definiendo como “asma acumulada” el haber tenido alguna vez en la vida algún ataque de asma, y como “asma actual”, el haber tenido ataques de

asma en el último año o tomar medicación para el asma; se estimó una cifra de prevalencia de asma acumulada de un 7,3 % en dicha población (lo que supone una cifra absoluta de 250.000 personas), y una prevalencia de asma actual de un 3 % (equivalente a 100.000 asmáticos).

Posteriormente, se recogieron datos en los periodos 1996-1997 y en 2000-2001, repitiendo las mismas preguntas, pero sobre una muestra de 4.000 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 64 años<sup>(12)</sup>. Según datos epidemiológicos del grupo de vigilancia del Programa Regional de Prevención y Control del Asma de la Comunidad de Madrid<sup>(13)</sup>, estos indicadores de prevalencia están incrementándose de forma rápida en los últimos años. Así, si se comparan los datos recogidos en la encuesta realizada en 1993 y en las otras dos realizadas a una población comparable (18-44 años) entre 1996-1997 y 2001-2001, en la CAM se ha pasado de una prevalencia acumulada del 7,3 % en 1993, al 9,4 % en el 2000-01; el asma actual se ha incrementado del 2,6 % al 4,8 %; y haber tenido crisis en el último año ha pasado del 1,7 % al



**FIGURA 2.** Evolución de la prevalencia del asma en la Comunidad de Madrid, población de 18 a 44 años, 1993-2005. (Fuente: Encuesta de prevalencia de asma de la Comunidad de Madrid, 1993).



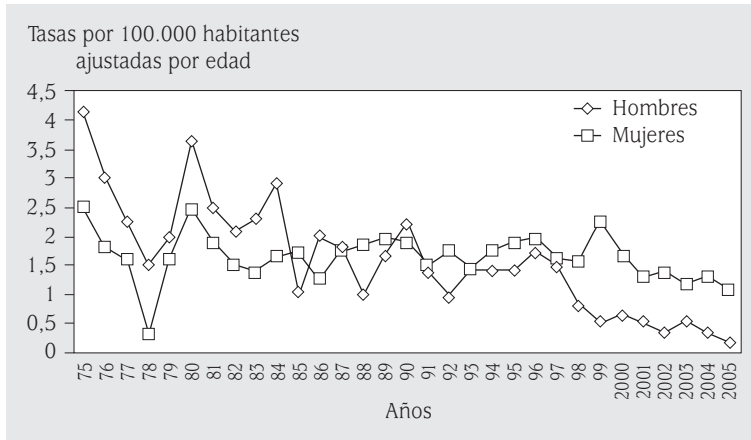
**FIGURA 3.** Mapa mundial de mortalidad por asma. (Modificado de ref. 5).

2,9% (Fig 2). En la actualidad, los expertos estiman que en Madrid hay aproximadamente 450.000 afectados, de los cuales menos de la mitad están bien controlados<sup>(14)</sup>.

**Mortalidad del asma**  
**A nivel mundial**

Se estima que el asma causa anualmente en el mundo unas 250.000 muertes, existien-

do enormes diferencias geográficas (Fig.3). En aquellos países con menor acceso a los medicamentos esenciales para el control de la enfermedad, encontramos las cifras mayores de mortalidad, como es el caso de China (36,7 por 10<sup>5</sup>); Rusia (28,6 por 10<sup>5</sup>); Albania (20,8 por 10<sup>5</sup>). Pero, lo que resulta más decepcionante es que, la mayoría de dichas muertes se podrían evitar, dado que se relacionan con un



**FIGURA 4.** Mortalidad por asma en la Comunidad de Madrid 1975-2005. (Fuente: Instituto Nacional de Estadística; Registro de Mortalidad de la Comunidad de Madrid).

acceso restringido a los medicamentos en algunos países y a la demora en la atención de las agudizaciones de la enfermedad. En algunos países se ha observado un descenso importante de las cifras de mortalidad por asma, tras implantar programas de mejora del manejo de la enfermedad<sup>(15)</sup>. En general se ha podido observar en los países de Europa occidental cómo la mortalidad se reduce de forma paralela al aumento en la prescripción de corticoides inhalados<sup>(6)</sup>. Encontramos bajas tasas de mortalidad en países en los que la prevalencia, sin embargo, es muy elevada, como es el caso de Finlandia (1,6 por 10<sup>5</sup> casos); Inglaterra (3,2 por 10<sup>5</sup> casos) o Australia (3,8 por 10<sup>5</sup> casos).

### **España**

La tasa de mortalidad de España se encuentra en 4,9 muertes por 100.000 asmáticos<sup>(6)</sup>, similar a la de países como EE.UU. o Alemania, lo que nos sitúa entre los países con menores cifras de mortalidad.

### **Comunidad de Madrid**

Según datos del Registro de Mortalidad de la Comunidad de Madrid, en 1999 se produjeron 90 fallecimientos por asma, con una tasa de incidencia en población masculina de 0,5 por 100.000 habitantes, y de 3,0 por 100.000 en el caso de la femenina, apreciándose una mayor mortalidad en las mujeres desde la década de los ochenta<sup>(14)</sup> (Fig. 4).

## **IMPACTO ECONÓMICO DEL ASMA**

### **En otros países**

El gasto que genera el asma en los países occidentales va desde los 300 a los 1.300 dólares por paciente y año<sup>(16)</sup>. En los Estados Unidos, los costes directos e indirectos (absentismo escolar y laboral, incapacidades, etc.) alcanzaron en 1994 los 12 billones de dólares, lo que supuso un incremento del 50 % respecto a la década anterior, debiéndose fundamentalmente a costes indirectos. En Inglaterra, el 69 % de los padres de niños con asma referían haber perdido tiempo de su trabajo debido al asma de su hijo y un 13 % lo perdió<sup>(17)</sup>.

En Europa, según el Libro Blanco Europeo<sup>(17)</sup>, el coste total del asma fue de aproximadamente de 17,7 billones de euros por año. La asistencia extrahospitalaria en conjunto supuso 3,8 billones de euros, seguido del tratamiento antiasmático (3,6 billones de €), mientras que el gasto por hospitalización fue menor (0,5 billones de €). Según este informe, un control deficiente del asma supondría un perjuicio en bajas laborales y pérdida de productividad de aproximadamente 9,8 billones de euros anuales.

Se sabe que la distribución de los costes es diferente según el nivel de gravedad de la enfermedad, de manera que el asma grave supondría aproximadamente el 50 % del coste total por asma siendo, sin embargo, este grupo menor del 10 % del total de asmáticos.

Un estudio de costes llevado a cabo en el seno del Estudio Europeo de Salud Respiratoria en su segunda fase (ECRHS II)<sup>(18)</sup>, entre los años 1999-2002, pone de manifiesto la importancia del impacto económico del asma en Europa, concluyendo que el impacto es mayor en los pacientes asmáticos con obesidad, síntomas respiratorios frecuentes, menor función pulmonar, expectoración crónica y mujeres no atópicas. En dicho estudio, encontraron que los mayores costes se relacionaban con la gravedad de la enfermedad y con una peor calidad de vida relacionada con la salud.

El Libro Blanco Europeo<sup>(17)</sup>, refleja notables diferencias entre los distintos países europeos en cuanto a datos de altas hospitalarias; denunciando, por ejemplo, cómo Inglaterra y Gales tenían en los años 90-94, elevadas tasas de altas hospitalarias por asma ( $200 \times 10^5$ ), existiendo un incremento en la cifra de ingresos por esta enfermedad en los últimos 30 años en todos los grupos etarios, sobre todo en el grupo de niños de 0 a 4 años.

El famoso estudio AIRE (*Asthma Insights and Reality in Europe Study*)<sup>(19)</sup> recoge cifras preocupantes relativas al control de la enfermedad en Europa como, por ejemplo, que en Reino Unido, más de un 27% de los pacientes con asma habían requerido asistencia urgente en el año previo, incluyendo hospitalizaciones, visitas a los servicios de urgencia hospitalaria y a Centros de Primaria. Un 38% de niños y un 16% de adultos, habían perdido días de escolaridad o de trabajo en el año previo debido a su enfermedad, recogiendo las peores cifras en países como Francia, Holanda o España.

Asimismo, alertan de cómo la exposición a contaminantes atmosféricos influyen en las agudizaciones de esta enfermedad, habiéndose observado dos veces mayor riesgo de padecer problemas respiratorios en los niños que viven en las cercanías de grandes vías con elevado tráfico frente aquellos que viven en zonas de menor congestión de tráfico rodado. En un estudio realizado en Francia<sup>(20)</sup>, encuentran que las partículas de menos de 10 micras de

la contaminación por tráfico son responsables de unas 243.000 crisis de asma solo en niños.

En Norteamérica<sup>(16)</sup>, un 9% de los asmáticos fueron hospitalizados, un 23% acudió a los servicios de urgencia por asma y un 29% precisó visitas no programadas urgentes debidas a su enfermedad.

Así, por ejemplo, en los países desarrollados se prevé un gasto del presupuesto en salud dedicado a asma de un 1-2%<sup>(5)</sup>.

En un estudio realizado en Francia sobre una cohorte de 318 asmáticos seguidos durante 1 año<sup>(21)</sup>, se observó que el coste se incrementaba acorde con la gravedad de la enfermedad, siendo de 180,87€ en el asma intermitente, de 499,54€ en el persistente leve, 685,44€ en el moderado y 2.693,45€ en el grave (costes directos únicamente). En otro similar llevado a cabo en tres países europeos en pacientes entre 18 y 55 años<sup>(22)</sup>, mostraron algunas diferencias entre países de manera que, el número de visitas a urgencias y el coste asociado fue mayor en España que en Italia y Francia, teniendo en cuenta que, en el grupo español, participaron médicos de Atención Primaria y en los otros dos grupos eran especialistas (alergólogos, neumólogos e internistas) resaltando el hecho de que en nuestro país, los pacientes acudían menos a la consulta del especialista y más a los servicios de urgencia. En este estudio también se evidenció el aumento de los costes según el nivel de gravedad de la enfermedad, siendo por ejemplo, el gasto en visitas a urgencias y hospitalización en España de 210€ en el asma intermitente y de 8.600€ en la grave.

## En España

En nuestro país, se tenían datos parciales de coste en asistencia de urgencias en dos estudios realizados en el ámbito de la Atención Primaria (estudio COAX)<sup>(23)</sup> y Especializada<sup>(24)</sup>, en los que se constató una cifra de gasto medio por crisis asmática de 166,7€ en Primaria y de 1.555,7€ en los servicios hospitalarios.

El coste anual estimado para el asma en otro estudio<sup>(25)</sup> fue de 900 a 1.200 millones de euros.

**TABLA 1. Coste anual del paciente asmático en España, según la gravedad del asma (euros 2007). Caso básico: valores promedio (intervalo de confianza del 95%)**

Gravedad del asma	Costes directos	Costes indirectos	Coste total
Asma intermitente	819 (705-934)	140 (136-144)	959 (841-1.078)
Asma leve	1.419 (950-1.975)	180 (168-201)	1.598 (1.118-2.115)
Asma moderada	1.355 (1.167-1.562)	198 (185-211)	1.553 (1.351-1.773)
Asma grave	2.392 (1.611-3.180)	243 (223-264)	2.635 (1.834-3.444)

*Tomado con permiso de ref. 26.*

**TABLA 2. Coste anual del paciente asmático en España, según la gravedad del asma (euros 2007). Análisis de sensibilidad**

Gravedad del asma	Edad (años)		Costes	
	< 65	> 65	Mínimos	Máximos
Asma intermitente	853	1.119	775	1.298
Asma leve	1.180	2.197	1.031	3.242
Asma moderada	1.455	1.757	1.261	2.054
Asma grave	2.270	3.068	1.731	4.181

Gravedad del asma	Zona geográfica			
	Centro	Este	Norte	Sur
Asma intermitente	865	969	1.304	881
Asma leve	1.244	1.740	2.034	1.808
Asma moderada	1.411	1.560	1.978	1.397
Asma grave	2.022	2.101	3.102	3.466

*Tomado con permiso de ref. 26.*

Pero los datos más completos de los que disponemos en España son los del estudio AS-MACOST<sup>(26)</sup>, llevado a cabo de forma multicéntrica y estratificando a la población según nivel de gravedad, en los que se calculó, no solo costes directos, sino también los indirectos. En dicho estudio, el coste anual del paciente asmático en España ascendía a 1.726€ según la perspectiva social (costes directos e indirectos) y de 1.533€ según el Sistema Nacional de Salud (costes directos). Se comprobó nuevamente que los costes eran superiores en los pacientes más graves y en los mayores de 65 años, independientemente de su nivel de gravedad

(Tablas 1 y 2). Se vio además, que los recursos sanitarios que más contribuyen al coste de la enfermedad son los medicamentos (un 32%), las pruebas y exploraciones complementarias (27%) y los ingresos hospitalarios (15%). Los recursos no sanitarios suponen únicamente el 11% del gasto total (entre 43 y 287 millones de euros al año). En este estudio, se estimó un coste anual total por asma en España de 1.480 millones de euros.

En otro estudio realizado en Pediatría<sup>(27)</sup>, se observó cómo en el caso del asma infantil, aumenta el porcentaje de gastos indirectos (un 46% del total) respecto a los directos, debido

al cuidado del niño por parte de sus progenitores.

De los gastos directos, un 30% es achacable a la asistencia en Atención Primaria y un 20%, a los medicamentos; siendo el coste anual por niño asmático de 1.149€, oscilando entre 403 en el caso del asma más leve y 5.380 en el grave. Se estimó un coste social del asma en menores de 16 años en España de unos 532 millones de euros.

### PLANES ESTRATÉGICOS DE MEJORA

De todos los estudios mencionados anteriormente, se deduce que el gasto y el impacto económico y el social que produce el asma siguen siendo enormes y que este problema debe considerarse estratégico y prioritario.

En los últimos años se han publicado datos de diferentes iniciativas y estrategias de mejora llevadas a cabo en diferentes países que arrojan resultados esperanzadores, demostrando que un mejor control de la enfermedad asmática redundará en un ahorro del gasto.

Así por ejemplo, un artículo de revisión publicado en *Allergy*<sup>(28)</sup> muestra las experiencias realizadas en Finlandia, Polonia y Brasil, como ejemplos de cómo la instauración de estrategias a nivel nacional pueden resultar en importantes mejoras, independientemente del nivel socioeconómico y del sistema de salud del país en el que se instauren.

En el caso finlandés<sup>(29)</sup>, se realizó un programa del año 1994 al 2004, basado en el diagnóstico precoz de la enfermedad, la instauración de tratamiento antiinflamatorio y seguimiento e implementación de las guías de práctica clínica en Atención Primaria y en las farmacias, que si bien no influyó en la prevalencia, sí redujo notablemente la mortalidad, las hospitalizaciones por asma y las incapacidades. En 2005, del coste total estimado *a priori* de 500-800 millones de euros, rondó finalmente en torno a los 230 millones. Todo ello se obtuvo con una mejora del control de la enfermedad, diagnosticando precozmente, instaurando tratamiento con corticoides inhalados y previniendo las exacerbaciones del asma.

En Polonia<sup>(30)</sup>, se llevó a cabo un programa piloto de 2000 a 2003 en una región del país con elevada prevalencia de asma, haciendo énfasis nuevamente en el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad desde la consulta del médico general, consiguiéndose que, a pesar de incrementarse el número de asmáticos, disminuyeran tanto las hospitalizaciones como los días de estancia de las mismas.

De igual manera, en otros lugares, como Japón<sup>(31)</sup>, Canadá<sup>(32)</sup>, Australia<sup>(33)</sup> o Chicago<sup>(34)</sup>, existen experiencias más o menos ambiciosas que demuestran cómo se pueden mejorar las alarmantes cifras que acompañan a esta realidad denominada ASMA.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention NHLBI/WHO. UpdateD 2012. <http://www.ginasthma.com>
2. Cisneros C. Epidemiología. Impacto sanitario. En: Procedimientos en enfermedades respiratorias PROCEDER. Asma. Grupo Arts XXI de Comunicación, S.L.; 2007.
3. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996; 9 (4): 687-95.
4. 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: 315-35.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R for the Global Initiative for Asthma (GINA). The global burden of asthma: executive summary of the GINA. Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59: 469-78.
6. von Hertzen L, Morais-Almeida M. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 2005; 60: 283-92.
7. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. ISAAC phase three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases One and Three repeat

- multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733-43.
8. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2004; 59 (8): 646-51.
  9. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Munozguren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 425-30.
  10. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004; 59 (12):1301-7.
  11. Galán I, Martínez M. Encuesta de Prevalencia de ASMA de la Comunidad de Madrid. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud. Documentos Técnicos de Salud Pública nº20. Madrid, 1994.
  12. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Sistema de vigilancia de factores de riesgo asociados a enfermedades no transmisibles (SIV-FRENT). Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 1996; 4 (12): 3-15.
  13. Comisión Regional de Prevención y Control del Asma. Documento balance sobre los cinco años de experiencia transcurrida 1992-1996. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Madrid, 1997.
  14. Galán I. Epidemiología del asma en la Comunidad de Madrid. *Rev Patol Respir*. 2003; 6 (3):138-40.
  15. Haahtela T et al. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax*. 2001; 56: 806-14.
  16. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (1 Suppl): 4S-12S.
  17. European lung white book. Brussels, Belgium: European Respiratory Society and the European Lung Foundation, 2003.
  18. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, Janson C, et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*. 2008; 63 (1): 116-24.
  19. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000; 16: 802-7.
  20. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 629-35.
  21. Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002; 19: 61-7.
  22. Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, Laforest L, Yin DD, Nocea G, et al. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respiratory Medicine*. 2006; 100: 140-7.
  23. Molina J, Lumbreras G, Calvo E, Naberan K, Lobo MA, grupo estudio COAX. Coste y manejo de las crisis asmáticas atendidas en atención primaria (estudio COAX). *Aten Primaria*. 2005; 36: 6-13.
  24. Borderías L, Zabaleta M, Riesco JA, Pellicer C, Hernández JR, Carrillo T, et al. Coste y manejo de las crisis asmáticas en el ámbito hospitalario de nuestro medio (estudio COAX en servicios hospitalarios). *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 313-21.
  25. Nieto A, Álvarez-Cuesta E, Boquete M, Mazón A, De la Torre F. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001; 11: 139-48.
  26. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico de paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 481-6.
  27. Blasco AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, Bonillo A, Diza CA, Moreno A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 145-53.
  28. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz A, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National asthma Plans. *Allergy*. 2010; 65: 415-9.
  29. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006; 61: 663-70.
  30. Stelmach W, Majak P, Jerzynska J, Stelmach I. Early effects of Asthma Prevention Program on asthma diagnosis and hospitalization in urban population of Poland. *Allergy*. 2005; 60: 606-10.
  31. Adachi M, Ohta K, Morikawa A, Nishima S, Tokunaga S, Disantostefano RL. Changes in asthma insights and reality in Japan (AIRJ) in 2005 since 2000. *Arerugi*. 2008; 57: 107-20.

32. Boulet LP, Dorval E, Labrecque M, Turgeon M, Montague T, Thivierge RL. Towards excellence in asthma management: final report of an eight-year program aimed at reducing care gaps in asthma management in Quebec. *Can Respir J*. 2008; 15: 302-10.
33. McCaul KA, Wakefield MA, Roder DM, Ruffin RE, Heard AR, Alpers JH, et al. Trends in hospital readmission for asthma: has the Australian National Asthma Campaign had an effect? *Med J Aust*. 2000; 172: 62-6.
34. Shannon JJ, Catrambone CD, Coover L. Targeting improvements in asthma morbidity in Chicago. A 10-year retrospective of community action. *Chest*. 2007; 132 (5 Suppl): 866S-73S.

# ASMA: PATOGENIA Y BASES MOLECULARES

Silvia Sánchez-Cuéllar, Cristina López Riobos, María Somiedo Gutiérrez

## PATOGENIA DEL ASMA

El asma es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla en un individuo previamente susceptible sobre el que interactúan una serie de factores entre los que destacan los factores ambientales, los factores propios del huésped y los factores desencadenantes.

### Factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma

El asma es un proceso complejo cuyas causas todavía no se conocen de forma completa. Los factores de riesgo se pueden clasificar en:

- I. *Factores predisponentes*, que hacen que un individuo sea susceptible a padecer asma.
- II. *Factores causales*, que sensibilizan las vías aéreas, conduciendo al desarrollo del asma.
- III. *Factores coadyuvantes*, que, o bien incrementan la probabilidad de desarrollo del asma en respuesta a un factor causal, o bien incrementan la susceptibilidad del individuo a padecer asma.
- IV. *Factores desencadenantes*, que provocan exacerbaciones en individuos sensibilizados.

En un individuo determinado, el desarrollo de asma y la aparición de exacerbaciones agudas, son debidas a la interacción de múltiples factores predisponentes, ambientales y ocupacionales. En la tabla 1 se muestran ejemplos de estos factores de riesgo que pueden producir el desarrollo de asma o de una exacerbación.

Entre los factores más destacados que influyen para el desarrollo del asma o para el desarrollo de una agudización destacan los siguientes:

TABLA 1. Factores de riesgo para el desarrollo de asma o de una exacerbación

#### Factores predisponentes:

- Atopia
- Sexo

#### Factores causales:

- Alérgenos de la vivienda:
  - Ácaros domésticos
  - Alérgenos de animales
  - Hongos
- Alérgenos del aire libre:
  - Pólenes
  - Hongos
- Aspirina y otros AINEs
- Sensibilizantes ocupacionales

#### Factores contribuyentes:

- Infecciones respiratorias
- Bajo peso al nacimiento
- Dieta
- Contaminación del aire:
  - Contaminantes externos
  - Contaminantes internos
- Tabaquismo
  - Pasivo
  - Activo

#### Factores desencadenantes de las exacerbaciones:

- Alérgenos
- Infecciones respiratorias
- Ejercicio e hiperventilación
- Frío ambiental
- Alimentos, aditivos y fármacos

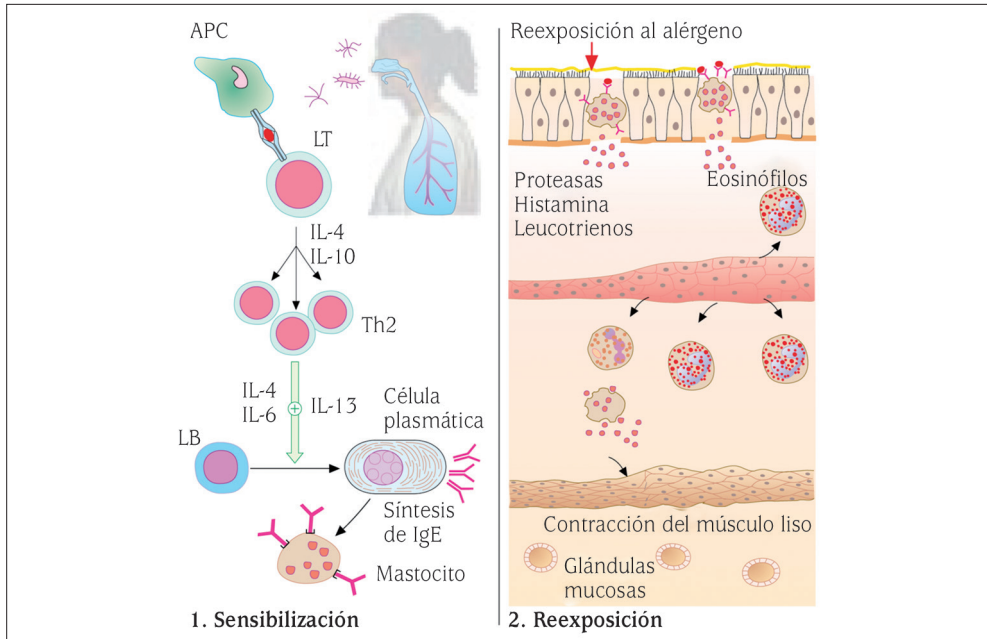
- **Genéticos:** el asma tiene un componente hereditario. Datos actuales muestran que los genes están implicados en la patogénesis del asma. La búsqueda de los genes se ha centrado en cuatro áreas:
  - Atopia.
  - Expresión de la hiperrespuesta bronquial.
  - Generación de mediadores de inflamación como las citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento.
  - Determinación del balance entre la respuesta inmune Th1/Th2.
- **Sexo:** el sexo masculino es un factor de riesgo para desarrollar asma en los niños. Pasados los 14 años, la diferencia con el sexo femenino se estrecha y, en la edad adulta, el asma es más prevalente en la mujer. Esta diferencia en cuanto al sexo no está aclarada pero es posible que el tamaño más pequeño del pulmón al nacer en los varones sea la causa para explicar estas diferencias<sup>(1)</sup>.
- **Alérgenos:** los alérgenos son una causa conocida de agudizaciones asmáticas, pero su papel específico en el desarrollo del asma aún no ha sido aclarado. La relación entre la exposición y la sensibilización en los niños depende del alérgeno, del tiempo de exposición, de la edad del niño y, probablemente, de factores genéticos.
- **Dieta:** el papel de la dieta, sobre todo al nacimiento, ha sido ampliamente estudiado en relación al desarrollo del asma. En general, se piensa que los bebés alimentados con fórmulas de leche de vaca o proteína de soja tienen una mayor incidencia de presentar sibilancias, en comparación con los alimentados con leche materna<sup>(2)</sup>.
- **Contaminación ambiental:** se ha observado que los niños con un mayor contacto con la polución presentan una peor función pulmonar y desarrollan asma pero esta relación debe ser estudiada. Sin embargo, hoy en día nadie duda del

papel que tiene la contaminación ambiental en el desarrollo de las agudizaciones asmáticas.

- **Tabaco:** el tabaco está asociado a un deterioro de la función pulmonar en personas asmáticas<sup>(3)</sup>, incrementa la gravedad del asma y puede hacer que los pacientes respondan menos al tratamiento, reduciendo el control de la enfermedad<sup>(4)</sup>. La exposición prenatal y después del nacimiento al tabaco se asocia a un mayor riesgo de desarrollar asma en la infancia<sup>(5)</sup>. Además, la exposición ambiental al tabaco (tabaquismo pasivo) incrementa el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia y en la juventud.
- **Obesidad:** la obesidad puede influir en la vía aérea, reduciendo el volumen de reserva espiratorio y la musculatura lisa bronquial<sup>(6)</sup>. Además, la liberación de múltiples mediadores de inflamación por lo adipocitos como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa o del inglés *tumor necrosis factor alfa*), la eotaxina combinados con bajos niveles de expresión de moléculas antiinflamatorias favorecen un estado sistémico inflamatorio que puede influir en la evolución de la enfermedad.
- **Infecciones:** durante la infancia, las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza producen un patrón de síntomas que pueden ser factores de riesgo para padecer asma en la infancia<sup>(7)</sup>. En contraposición, existe otra hipótesis que revela que la exposición a ciertas infecciones respiratorias en la infancia puede reducir el riesgo de desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas en la edad adulta<sup>(8)</sup>.

## INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA

El asma está considerado como un trastorno de origen inflamatorio producido en la vía aérea, en el que participan diferentes células



**FIGURA 1.** La sensibilización a los alérgenos puede ocurrir durante la infancia. Las células presentadoras de antígeno de la mucosa bronquial capturan al alérgeno inhalado y lo presentan a los LT CD4<sup>+</sup>, los cuales se diferencian a un fenotipo Th2. Estas células secretan IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, las cuales promueven la producción de IgE por parte de los linfocitos B. La IgE se une a su receptor FcεRI en los mastocitos, basófilos, eosinófilos y macrófagos. Durante la fase de exposición, el alérgeno puede interactuar de forma muy rápida con las moléculas de IgE ya unidas a la superficie de la membrana celular induciendo la liberación de mediadores tales como la histamina, proteasas, leucotrienos y prostaglandinas, entre otros. (Modificado de Color Atlas of Immunology. Burmejer and Pezzuto Editors. Thieme editors; 2003).

inflamatorias y múltiples mediadores que dan lugar a los cambios fisiopatológicos característicos. De una manera aún no del todo aclarada, este patrón de inflamación está fuertemente asociado a la hiperreactividad de la vía aérea y a los síntomas de la enfermedad.

Alrededor de cien citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, liberados por las células inflamatorias y estructurales de la vía aérea, crean un entorno complejo de señalización, e intervienen en la respuesta inflamatoria que existe en el asma. La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común, que conduce a los síntomas y a los cambios fisiológicos en el asma.

El asma ha sido clasificada desde que se comenzó a estudiar como asma “no alérgica” o “intrínseca” y asma “alérgica” o “extrínseca”. El asma “alérgica” en contraposición a la “no

alérgica” se caracteriza por niveles elevados de la inmunoglobulina E (IgE) en suero y por la presencia de otras manifestaciones alérgicas. Sin embargo, esta clasificación es meramente esquemática ya que la mayoría de las características clínicas se superponen y el patrón de inflamación parece ser similar en todas las formas clínicas de asma, ya sea alérgica, no-alérgica o inducida por aspirina, y en todas las edades. La mayor parte de los estudios de los que deriva nuestro conocimiento sobre la inmunopatogénesis del asma proviene de investigaciones realizadas en modelos animales de asma alérgica.

El modelo actual del asma, que se representa en la figura 1, propone que el daño epitelial, ocasionado por factores ambientales y/o infecciosos, favorece la migración de las células dendríticas (CDs). En la fase de sensi-

**TABLA 2. Principales componentes que actúan en la patogénesis del asma**

**Células del sistema inmune innato**

- Mastocitos
- Eosinófilos
- Basófilos
- Neutrófilos
- Células dendríticas
- Monocitos-Macrófagos

**Células del sistema inmune adaptativo**

- Linfocitos T helper (Th2, Th17, T reguladoras)
- Linfocitos B

**Moléculas**

- Inmunoglobulina E
- Citocinas (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-10, IL-17, IL-25, IL-33,...)

bilización, las CD8 procesan a los antígenos (o alérgenos) y migran hacia los ganglios linfáticos locales donde interactúan con linfocitos T (LT) vírgenes o *naive* induciendo la diferenciación de las células T, principalmente a células T *helper* 2 (Th2). Diferentes citocinas y quimiocinas influyen en la activación de las CD8 y en la maduración de los linfocitos Th2, así como en su migración hacia la mucosa epitelial. Las citocinas producidas por los linfocitos Th2 inducen la producción de la IgE y otros cambios asociados al asma como la eosinofilia de la vía aérea, la linfocitosis pulmonar y la mastocitosis. Cuando se produce una nueva exposición al alérgeno, se desencadena una respuesta donde la IgE, unida a la superficie de los mastocitos, tiene un papel esencial al inducir la secreción de mediadores que activan, a su vez, a las células del sistema inmune innato, como los eosinófilos y a las células del sistema inmune adaptativo, principalmente, células Th2, perpetuando así la respuesta inflamatoria en el asma.

Los principales componentes que actúan en la patogénesis del asma se resumen en la tabla 2.

## Inmunoglobulina E

Desde su descubrimiento en 1967, la IgE ha tenido un papel importante en muchas enfermedades alérgicas, incluyendo el asma o la rinitis. En la actualidad, se considera que la IgE actúa como parte de una red de proteínas, las cuales incluyen sus dos principales receptores, FcεRI (receptor de alta afinidad de IgE) y CD23 (receptor de baja afinidad de IgE). El FcεRI se expresa en los basófilos, en los mastocitos, en las células presentadoras de antígeno (CPA), en los monocitos, en los eosinófilos y en las células del músculo liso. La IgE se encuentra predominantemente en las mucosas, siendo esta inmunoglobulina (Ig) una de las primeras moléculas de defensa que un patógeno encuentra al invadir el organismo. La IgE puede ser sintetizada localmente en la vía aérea encontrándose en el lavado broncoalveolar (LBA) de los pacientes asmáticos<sup>(9)</sup>. En el asma, las poblaciones de células B y células plasmáticas de la mucosa del tracto respiratorio están altamente seleccionadas para producir IgE. En la respuesta alérgica, el entrecruzamiento de los complejos IgE-FcεRI sobre la superficie de los mastocitos como consecuencia de la unión a los alérgenos, lleva a la degranulación de los mastocitos y a la síntesis de mediadores inflamatorios que, a su vez, inducirán el reclutamiento de células inflamatorias al lugar donde se encuentra el alérgeno. Por su parte, la unión de la IgE al FcεRI sobre la superficie de las CD8, resulta en el procesamiento y la presentación del alérgeno a las células Th2, participando así en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Como veremos más adelante, la IL-4 e IL-13 secretadas por las células Th2 inducen, a su vez, la expresión de IgE. Los niveles de IgE en el asma se correlacionan positivamente con la presencia de síntomas, con la hiperreactividad bronquial (HRB), con la eosinofilia, con las crisis agudas o exacerbaciones asmáticas<sup>(10,11)</sup>.

## Mastocitos o células cebadas

Los mastocitos o células cebadas son células mononucleares se encuentran presentes en

prácticamente todos los tejidos vascularizados y se localizan preferentemente cerca de las superficies de entrada de agentes patógenos incluyendo el epitelio de las vías aéreas.

Los diferentes estímulos o sustancias exógenas y endógenas, así como la señal mediada por la IgE y su receptor, son capaces de inducir la activación de los mastocitos, lo que produce la secreción de diferentes productos con actividad biológica que se encuentran almacenados en los gránulos citoplásmicos preformados del mastocito. En una persona alérgica, los mastocitos y otros tipos celulares disponen de IgE específica de antígeno unida ya al FcεRI y son liberados al medio pocos minutos después del reconocimiento antigénico.

Los mastocitos de los asmáticos tienen especial facilidad para degranularse ante estímulos que afectan a la osmolaridad del medio, como el ejercicio y la hiperventilación. Como se ha mencionado antes, los mastocitos tienen en su superficie un gran número de receptores de alta afinidad para IgE y cuando se produce la unión de la IgE con su receptor, el mastocito libera mediadores preformados, produciéndose, además, la síntesis *de novo* de éstos y otras citocinas. Entre estos mediadores se encuentran la histamina, los cisteinileucotrienos o las prostaglandinas D<sub>2</sub>, que son importantes broncoconstrictores que amplifican la respuesta inflamatoria y alérgica y liberan diferentes citocinas, activan células de la respuesta inmune innata (eosinófilos, basófilos, neutrófilos y monocitos-macrófagos) y de la respuesta inmune adaptativa (células Th2, y otros tipos de células T y B) que, a su vez, secretan quimiocinas y citocinas, capaces de perpetuar la inflamación bronquial.

Los mastocitos infiltran los haces de células musculares lisas en el asma. El aumento de la concentración de los mastocitos, en el músculo liso de la vía aérea parece estar relacionado con la HRB<sup>(12)</sup>.

### Eosinófilos

La participación de los eosinófilos, en los procesos que acompañan al asma, se descri-

bió hace ya más de 80 años y nuestros conocimientos sobre el papel de estas células continúan evolucionando en relación con los nuevos descubrimientos que se realizan en este campo. Muchos estudios han documentado la relación entre la eosinofilia pulmonar y el asma, siendo la infiltración eosinofílica una de las características principales del asma. Su número en sangre periférica y en el LBA se correlaciona con la gravedad de la enfermedad<sup>(13)</sup>, mientras que el grado de eosinofilia en la mucosa de las biopsias de pacientes asmáticos se correlaciona con la HRB<sup>(14)</sup>. El aumento de los eosinofilia en el esputo puede predecir una pérdida de control del asma y existen diferentes ensayos clínicos randomizados que muestran que, ajustando la dosis de glucocorticoides inhalados (GCI), se reduce la eosinofilia en el esputo, disminuyendo el número de exacerbaciones<sup>(15)</sup>.

Los niveles de eosinófilos están aumentados en el asma atópica (alérgica) y no atópica (no alérgica), sugiriendo que su presencia no se relaciona, necesariamente, con una respuesta inmunitaria mediada por IgE. Los eosinófilos desempeñan un papel central en la remodelación. Constituyen la principal fuente de la citocina profibrótica como es el factor de crecimiento y transformación beta (TGF-β o del inglés *transforming growth factor beta*) como veremos más adelante.

### Neutrófilos

La participación del neutrófilo en la patogenia del asma está aún poco aclarada. Los neutrófilos tienen capacidad para liberar enzimas con actividad proteolítica (proteasas, elastasas, metaloproteinasas-9) y algunas citocinas como la IL-1, el TNF-α, la IL-6 o la IL-8. El neutrófilo es la primera célula que se recluta en la reacción alérgica y juega un papel en el desarrollo del asma grave crónica con una importante influencia en la presentación clínica y en la aparición repentina de las crisis asmáticas, eliminándose por apoptosis durante la resolución de la respuesta alérgica. La infiltración neutrofílica se observa frecuentemente en el

asma refractaria al tratamiento con obstrucción persistente de la vía aérea, en pacientes que fallecen de crisis asmática súbita. Además, se ha descrito un aumento del número de estas células en asmáticos fumadores y en aquellos con crisis asmáticas secundarias a infecciones víricas o a exposición a contaminantes. El incremento de los neutrófilos en estos enfermos puede ser secundario al tratamiento con esteroides, ya que reducen el número de eosinófilos en el esputo y aumenta el número de neutrófilos, al incrementar la expresión de la IL-8 que, a su vez, actúa como quimioatrayente de neutrófilos<sup>(16)</sup>.

### Macrófagos

Los macrófagos están aumentados en la vía aérea y pueden ser activados por los alérgenos a través de los receptores para IgE de baja afinidad, liberando mediadores inflamatorios y citocinas que amplifican la respuesta inflamatoria. Los macrófagos alveolares, son una de las principales células del sistema inmune y se han implicado en la progresión y desarrollo del asma, ya que regulan la respuesta anti y proinflamatoria en la vía aérea<sup>(17)</sup>. Avances recientes sugieren que los macrófagos juegan un papel activo en la exacerbación de la respuesta Th2, en la inducción de la inflamación eosinofílica, en la remodelación de la vía aérea, en la fibrosis y en la hiperreactividad. La IL-13 y la IL-4 son las citocinas encargadas de estimular la diferenciación de los macrófagos en el pulmón tras el contacto con el alérgeno.

### Basófilos

Los basófilos juegan un papel crucial en el inicio de la inflamación alérgica a través de la unión de los receptores de alta afinidad para la IgE que tienen en su superficie con el alérgeno<sup>(18)</sup>. Tras la interacción, se sintetizan y se liberan múltiples mediadores de la inflamación como la histamina, que participa en la respuesta inflamatoria tardía y son una fuente importante de citocinas como la IL-4 e IL-13.

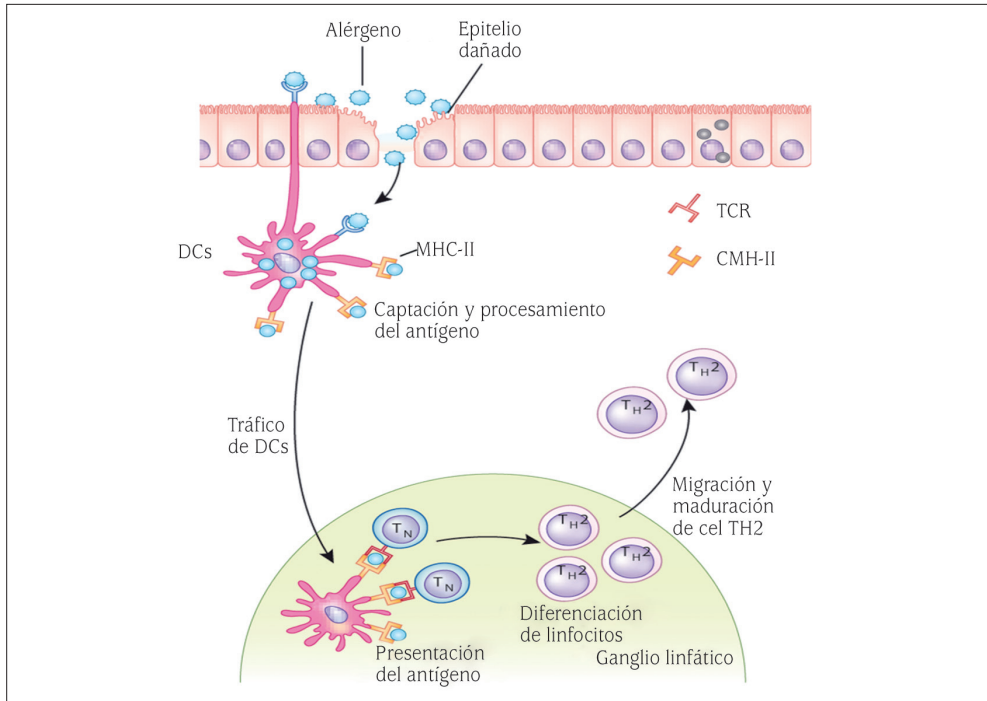
### Células dendríticas

Las CDs son una población de CPA, que se encuentran subyacentes a la mucosa y asociadas al epitelio de la vía aérea. Estas células expresan receptores del sistema inmune innato y tienen la capacidad de captar y procesar alérgenos y presentarlos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los LT. Los microorganismos o contaminantes ambientales producen un daño en el epitelio bronquial de los asmáticos, que activa receptores de señalización en las células de la inmunidad innata que conlleva a la secreción de quimiocinas por parte de las células epiteliales de la vía aérea y al reclutamiento de las CDs inmaduras a la mucosa epitelial. En los individuos alérgicos, la captación de alérgenos está facilitada por la interacción de éste con la IgE unida a su receptor de alta afinidad (FcεRI). Las CDs captan los alérgenos de la superficie de la vía aérea y migran hacia los nódulos linfáticos regionales donde inducen la diferenciación de linfocitos Th2. Las CDs son capaces de detectar los alérgenos inhalados en ausencia de daño en la barrera epitelial, mediante la extensión de sus prolongaciones hacia la luz de la vía aérea. En muestras de esputo de pacientes asmáticos se ha detectado la presencia de estas células, que aumentan en número tras la exposición al alérgeno<sup>(19)</sup>. En la figura 2 se resume el papel de las CDs durante la fase de sensibilización en el asma.

### Linfocitos T CD4 colaboradores o helper

Las alteraciones alérgicas, tales como el asma o la atopía, son causadas por alteraciones de la respuesta inmune. Los investigadores en el pasado han revelado que estas enfermedades son, a menudo, el resultado de una alteración entre los linfocitos Th1/Th2, los cuales son responsables de la respuesta humoral y de la respuesta de hipersensibilidad, respectivamente.

Actualmente las subpoblaciones Th1 y Th2 están muy bien caracterizadas, conociéndose los factores que influyen en su diferenciación, las citocinas que producen y sus funciones en la respuesta a patógenos, tumores y au-

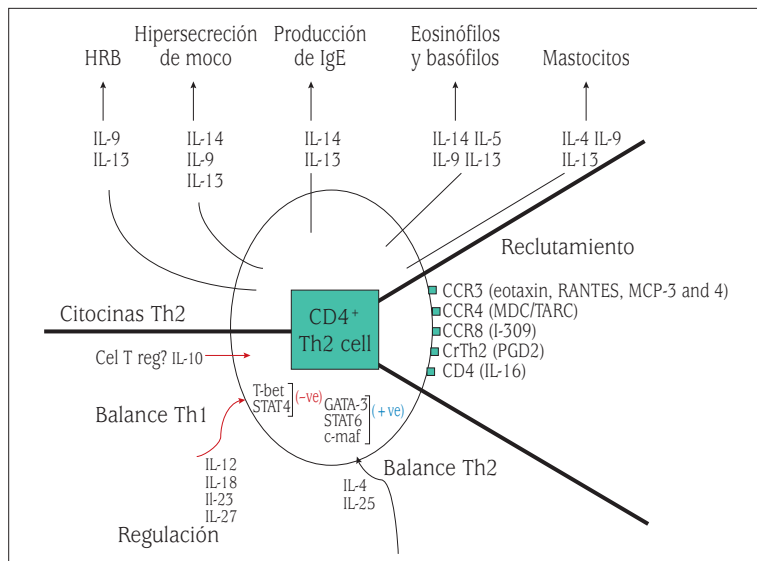


**FIGURA 2.** Papel de las células dendríticas en la fase de sensibilización. Las DCs procesan a los alérgenos detectados en el lumen de las vías aéreas, a través de sus prolongaciones o procesan aquellos alérgenos que han atravesado el epitelio previamente dañado. Las DCs migran a los ganglios locales donde presentan el antígeno a las células T virgenes, a través del receptor de antígeno de las células T; CMH-II y las moléculas coestimuladoras, proceso que resulta en la diferenciación de los linfocitos Th2. (Modificado de Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012; 18 (5): 673-83).

toantígenos<sup>(20)</sup>. Las células Th1 secretan, entre otras, el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y regulan la inmunidad celular, mientras que las células Th2 secretan la IL-4, la IL-5, la IL-9 y la IL-13, mediando en la inmunidad humoral y en las respuestas alérgicas. Las citocinas secretadas por las células Th2 se resumen en la figura 3.

Los mecanismos responsables de la diferenciación de linfocitos Th2 durante las fases iniciales de la sensibilización en el asma no están del todo definidos. Sin embargo, es claro que la polarización hacia una respuesta Th2 requiere de la presencia de IL-4. Han pasado 20 años desde que el asma atópica se asoció a la activación de las células Th2 en la vía aérea. Estudios posteriores, tanto clínicos, genéticos como en modelos animales han demostrado que las células Th2 actúan y participan también en el asma no atópico<sup>(21)</sup>.

Las células Th2 tienen un papel primordial en la patogénesis del asma leve moderada, sin embargo, cuando la enfermedad comienza a ser más severa y crónica, es posible que los linfocitos Th1 puedan actuar a través de la secreción de IFN- $\gamma$ , la cual inhibe la proliferación de la respuesta Th2<sup>(22)</sup>. Durante la exacerbación asmática, las células Th1 y Th2 incrementan su número tanto en sangre como en el esputo<sup>(23)</sup>. Se esperaría que las citocinas Th1 tuvieran un papel inhibitorio en el asma al impedir el desarrollo de las células Th2<sup>(24)</sup>. Sin embargo, cuando se administra el IFN- $\gamma$  en las vías respiratorias de los pacientes con asma, no hay mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad<sup>(25)</sup>. En un modelo animal de asma alérgica crónica, se ha demostrado recientemente que la hiperreactividad de la vía aérea es dependiente del IFN- $\gamma$ <sup>(26)</sup>. La correlación entre el número de



**FIGURA 3.** Representación de los factores que influyen en la regulación, reclutamiento y funciones efectoras de las células Th2. *IL-4: síntesis de IgE y diferenciación a linfocitos Th2; IL-5: diferenciación y reclutamiento de los eosinófilos; IL-9: reclutamiento y crecimiento de los mastocitos; IL-13: regulación de la HRB.* (Modificado de Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 450-63; quiz 64).

células Th2 y gravedad sugiere un papel esencial para las citocinas Th2 en el asma<sup>(27)</sup>. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que en el asma existen diferentes fenotipos clínicos como el asma eosinofílico o asma no eosinofílico sugiriendo que existen otros mecanismos además de las células Th2, que actúan en la fisiopatología de algunos pacientes<sup>(28)</sup>.

### Interleucina 4

La IL-4 está implicada en la diferenciación y en la estimulación de las células Th2, como se ha comentado anteriormente, en la síntesis de la IgE y en la activación de macrófagos<sup>(29)</sup>.

### Interleucina 5

La IL-5 actúa en el crecimiento, en la supervivencia y activación de eosinófilos. Los niveles de la IL-5 en el esputo de pacientes asmáticos se correlacionan con las exacerbaciones de estos pacientes. Además, la asociación de la IL-5 con la sinusitis crónica y con los pólipos nasales apoya el papel de la IL-5 en la patogénesis de este subconjunto de pacientes con asma grave<sup>(30)</sup>.

### Interleucina 9

La IL-9 es una citocina que actúa mejorando la producción de citocinas Th2, la produc-

ción de moco de la vía aérea y la diferenciación de los eosinófilos y basófilos, entre otras acciones<sup>(31)</sup>. Su expresión está incrementada en la vía aérea de pacientes asmáticos.

### Interleucina 13

Se ha demostrado un aumento de los niveles de IL-13 en las vías respiratorias de los pacientes con asma atópica y aquellos con asma no atópica. Además, la IL-13 comparte la actividad con la IL-4 en la producción de la IgE por las células B, en la activación de los monocitos y macrófagos y aumenta la producción de moco a través de la hiperplasia de las células escamosas<sup>(32)</sup>. Así, la IL-13 tiene efectos pleiotrópicos en el asma, incluyendo un importante papel en el desarrollo de la hiperreactividad de la vía aérea y en la remodelación.

### Células efectoras Th17

Una amplia variedad de evidencias experimentales han sugerido que el espectro del repertorio inmune podría no deberse a un simple destino binario, adoptado por las células T CD4<sup>+</sup>. Estas hipótesis han culminado con el descubrimiento de una nueva subpoblación de LT CD4<sup>+</sup>, las células Th17<sup>(33)</sup>.

Esta subpoblación Th17 se caracteriza por producir un patrón de citocinas, entre las que se encuentran la IL-17A, la IL-17F, la IL-21 y la IL-22. Actualmente, la subpoblación de células Th17 está muy bien caracterizada, conociéndose al igual que ocurre con la subpoblación de linfocitos Th1 y Th2, los factores que influyen en su diferenciación, las citocinas que producen y sus funciones en la respuesta a patógenos, tumores y autoantígenos.

Muchas patologías previamente explicadas por la activación de los linfocitos Th1 o Th2 parecen ahora estar relacionadas, al menos en parte, con las células Th17. Aunque el asma es considerada como una enfermedad inflamatoria dependiente de linfocitos Th2, en los últimos años, han surgido evidencias consistentes sobre la contribución de las células Th17 en esta enfermedad. La implicación de la respuesta Th17, en la patogénesis del asma, se ha demostrado por la sobreexpresión de la IL-17, a nivel de ácido ribonucleico (ARN), en la vía aérea en un modelo de asma animal, que fue confirmado en pacientes asmáticos, observando un incremento de los niveles de esta citocina en los pulmones, esputo, en el LBA o suero de pacientes asmáticos, con respecto a sujetos sanos<sup>(54)</sup>. Se ha descrito que los niveles de IL-17 se correlacionan con el grado de severidad de la enfermedad<sup>(55)</sup>, sugiriendo la contribución de esta citocina en la patogénesis del asma. Además, la IL-17 induce la liberación de una amplia variedad de citocinas y quimiocinas de diferentes tipos celulares, asociándose al reclutamiento de los neutrófilos en la vía aérea<sup>(56)</sup>.

### Células T reguladoras

Las células T reguladoras (T reg.) ejercen un papel muy importante en la tolerancia y regulación de la respuesta inmune. Existen dos tipos principales de células T reg, las naturales que derivan del timo, que son CD4 CD25<sup>+</sup>, y expresan niveles elevados del factor de transcripción Foxp3, el cual es esencial para su desarrollo y función. El otro tipo son las T reg. inducidas o adaptativas que se de-

sarrollan en la periferia a partir de LT CD4<sup>+</sup> bajo condiciones particulares de presentación antigénica. Este tipo de células T reg. secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y el TGF- $\beta$ . Durante los últimos años se ha publicado un número creciente de estudios que apoyan el papel de las células T reg. en la supresión de la enfermedad alérgica de la vía aérea<sup>(57)</sup>. Los mecanismos propuestos que median la supresión del asma alérgica por las células T reg. involucran a las citocinas inmunomoduladoras, IL-10 y TGF- $\beta$ .

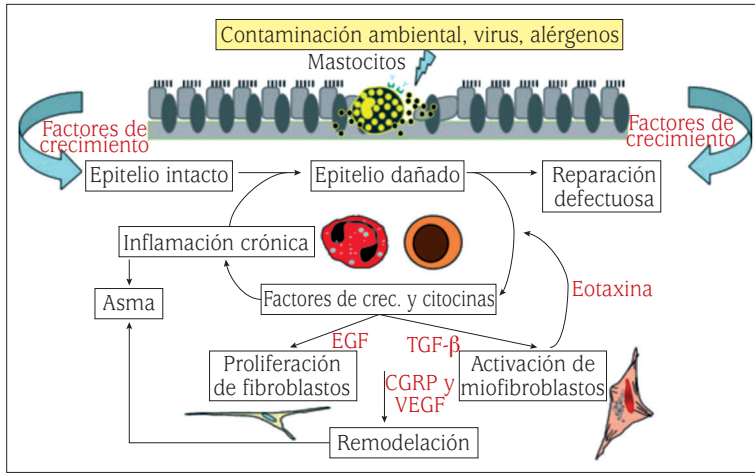
### CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA REMODELACIÓN

La remodelación en el asma implica una amplia variedad de cambios de la vía aérea, como se observa en la figura 4 y se resumen en la tabla 3.

La remodelación de la vía aérea en los pacientes asmáticos se descubrió, por primera vez, hace más de 85 años, a través del estudio del asma de riesgo vital. Inicialmente, se pensó que la contracción de la musculatura lisa y, por supuesto, las alteraciones intrínsecas de los miocitos eran los causantes de producir el asma. El papel central que jugaba la inflamación en el asma no tomó protagonismo hasta que numerosos estudios realizados en biopsias de pacientes asmáticos, con diferentes grados de severidad, demostraron la existencia de células y mediadores de la inflamación. Posteriormente, el beneficio clínico que producían los esteroides confirmó el importante papel de la inflamación en el asma.

La remodelación bronquial se produce de forma paralela al proceso de inflamación, y conlleva una serie de cambios estructurales secundarios a los fenómenos de reparación-cicatrización. La remodelación es la consecuencia final de una pérdida progresiva de función pulmonar, que es proporcional a la duración y gravedad de la enfermedad<sup>(58)</sup>. Se ha estipulado que la inflamación crónica produce la remodelación en la vía aérea, observándose alteraciones estructurales responsables de la patogénesis y de las manifestaciones clínicas del asma.





**FIGURA 5.** Relación entre el epitelio y el mesénquima. La unidad trófica epitelio-mesénquimal produce diversos factores de crecimiento y citocinas que perpetúan la inflamación crónica de la vía aérea. (Modificado de Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 205-19).

### Cambios en el epitelio

El epitelio bronquial representa la barrera que protege el medio interno contra los factores externos ambientales. Diferentes publicaciones sugieren que el asma desarrolla primitivamente una serie de defectos en la capa epitelial, lo que permite a los alérgenos ambientales (patógenos, alérgenos, polución o el hábito tabáquico), microorganismos y toxinas o virus respiratorios acceder a las vías respiratorias. Estos microorganismos o factores mecánicos estresantes producen un daño epitelial, con la subsiguiente liberación de mediadores de inflamación, que contribuyen a la remodelación en la submucosa subyacente.

Las alteraciones del epitelio bronquial incluyen la pérdida y/o hiperplasia de las células ciliadas, la regulación positiva de factores de crecimiento, de citocinas y de quimiocinas, produciendo una rotura en el epitelio, con escasa probabilidad de reparación.

Múltiples mediadores de inflamación, incluyendo el TGF-β y las quimiocinas, son liberados del epitelio dañado o en respuesta a mediadores de inflamación como la IL-13. Estos mediadores poseen un papel importante en el desarrollo de la fibrosis subepitelial y en el incremento de la musculatura lisa bronquial. Esto ha permitido al Profesor Holgate proponer que, en el asma, se desarrolla, inicialmente, un trastorno en la “unidad trófica epitelio-mesénquimal”, que parece

que regula el fenómeno de la remodelación, tan característico de la inflamación crónica de las vías aéreas en los pacientes asmáticos<sup>(59)</sup>, como se muestra en la figura 5.

A pesar de estas hipótesis, el conocimiento sobre los cambios tisulares crónicos, que ocurren en el paciente asmático, es complejo y son necesarios más estudios para determinar el papel que tiene el epitelio bronquial en la patogénesis del asma, para identificar futuras terapias, que puedan proteger la vía aérea de los factores de riesgo. La mayoría de las investigaciones sobre la inflamación crónica implican modelos animales experimentales que no pueden considerarse idénticos a las enfermedades humanas, o bien estudios de biopsias, en pacientes que padecen la enfermedad.

### Secreción de moco y células escamosas

Las citocinas Th2, principalmente la IL-9 e IL-13, además de la IL-1b e TNF-α, han demostrado estar involucradas en la regulación de la síntesis de mucinas MUC5AC y MUC5B y en el desarrollo de la hiperplasia de las células escamosas, siendo ambas características fisiopatológicas de la remodelación de la vía aérea en sujetos asmáticos.

### Mediadores de la inflamación

Las células inflamatorias y estructurales secretan mediadores inflamatorios, citocinas

y quimiocinas, que son fundamentales en la iniciación y en la sincronización de la remodelación de la vía aérea de los pacientes asmáticos. Entre estos mediadores de inflamación, se han identificado las siguientes citocinas:

- Citocinas reguladoras de la respuesta inmune: TGF- $\beta$  e IL-11.
- Citocinas Th2: IL-4, IL-5, IL-9 e IL13.
- Citocinas Th17: IL-17A, IL-17E, IL-17E (IL-25).
- Citocinas antiinflamatorias: IL-10.
- Quimiocinas derivadas del epitelio: RANTES, proteínas inflamatorias del macrófago 1 alfa, IL-8 y eotaxina.
- Metaloproteinasas.

### **TGF- $\beta$**

El TGF- $\beta$  es una citocina pleiotrópica con diferentes funciones dependiendo del microambiente y de las condiciones celulares. Aunque muchas células secretan TGF- $\beta$ , los eosinófilos constituyen una de las fuentes principales de secreción de esta citocina en los pacientes asmáticos<sup>(40)</sup>. El TGF- $\beta$  se ha implicado en la remodelación que existe en el asma y en otras enfermedades respiratorias inflamatorias al promover la diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos, e inducir la proliferación de las células de la musculatura lisa bronquial. Además, actúa en la expresión de las metaloproteinasas y de sus inhibidores, influyendo así en la síntesis y en la degradación de la matriz extracelular y aumenta la proliferación de las células escamosas así como la secreción de moco. Los pacientes con asma muestran incrementos de la expresión del TGF- $\beta$  en las biopsias bronquiales y en el LBA en comparación con sujetos sanos y sus niveles de expresión, se correlacionan con el grado de fibrosis subepitelial<sup>(41)</sup>.

### **Interleucina 11**

La IL-11 es una citocina que se expresa selectivamente en los eosinófilos y en las células epiteliales de pacientes con asma moderada severa. Actúa en la fibrosis subepitelial, en el engrosamiento de las paredes de la vía aérea,

en la diferenciación de los miofibroblastos y en la proliferación de las células de la musculatura lisa bronquial. Se ha observado que los niveles de expresión de la IL-11 se correlacionan con la gravedad del asma y con la fibrosis subepitelial<sup>(42)</sup>.

### **Interleucina 10**

La IL-10 es una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias que juega un papel crucial e importante y, a menudo, esencial, en la prevención de las patologías inflamatorias y autoinmunes, regulando la inflamación local al inhibir la respuesta Th1 y Th2. Esto ha conducido a un considerable interés por su potencial terapéutico en el tratamiento de una amplia gama de patologías inmunes, incluyendo el asma aunque los mecanismos reguladores de esta citocina no han sido, todavía, claramente resueltos.

La IL-10 fue inicialmente descrita como una citocina Th2, pero hoy se acepta que se expresa en todos los subconjuntos de las poblaciones de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, incluyendo Th1, Th2, Th17 y las células T reg. En el contexto del asma, la IL-10 inhibe la eosinofilia en parte por la supresión de la IL-5 y el factor estimulador de colonias gránulo-monocíticas (GM-CSF o del inglés *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)<sup>(43)</sup>. Se ha descrito que los macrófagos alveolares de los pacientes con asma alérgica atópica presentan una deficiencia en la producción de la IL-10<sup>(44)</sup>.

### **Interleucina 33**

La IL-33 es un miembro de la familia de la IL-1 $\beta$ . La IL-33 induce lesiones en el pulmón, como la hipertrofia de la capa media de las arterias, la infiltración vascular de los eosinófilos y células mononucleares y la hipertrofia del epitelio bronquial con un incremento de la producción de moco<sup>(45)</sup>.

### **Interleucina 25**

La IL-25, o también conocida como IL-17E, es un miembro de la familia de las citocinas Th17. Las células inflamatorias de la submucosa

de biopsias bronquiales de pacientes con asma muestran niveles altos de la IL-25, comparado con los controles sanos<sup>(46)</sup>. *In vitro*, la IL-25 promueve la diferenciación de las células Th2. La administración sistémica de la IL-25 o la sobreexpresión de la IL-25 induce citocinas Th2 y producción de eotaxinas, lo cual produce eosinofilia, incremento de la IgE en el suero, secreción de moco y otros cambios patológicos<sup>(47,48)</sup>.

### **Quimiocinas**

Las quimiocinas se han descrito recientemente como moléculas importantes en el desarrollo de la remodelación de la vía aérea y pueden ser expresadas por muchas células en el pulmón, incluyendo las células epiteliales y las células de la musculatura lisa bronquial en los pacientes asmáticos. Actúan en el reclutamiento de las células inmunes al lugar de la inflamación, contribuyendo así a la remodelación de la vía aérea que existe en el asma.

### **Metaloproteinasas**

La metaloproteinasa de la matriz (MMP)-9 es quizá el mediador inflamatorio más estudiado en el asma. Niveles elevados de la MMP-9 se han encontrado en el esputo y en el LBA de pacientes con asma, correlacionándose con la extensión de la infiltración de las células inflamatorias y con la gravedad del asma<sup>(49)</sup>.

### **Incremento de la musculatura lisa bronquial**

Las células de la musculatura lisa bronquial constituyen las principales células estructurales dentro del bronquio. En la vía aérea de los asmáticos existe una proliferación o hiperplasia y un incremento del tamaño o hipertrofia de las células del músculo liso, produciendo una obstrucción de la vía aérea<sup>(58)</sup>. Como se ha descrito anteriormente, los mastocitos que son una fuente importante de mediadores inflamatorios, aparecen en grandes cantidades en la musculatura lisa bronquial, pudiendo influir en el desarrollo de la hiperreactividad de las vías aéreas, característica típica del asma.

### **Fibrosis subepitelial**

Los fibroblastos son células planas, estrelladas, grandes, que residen en la proximidad del epitelio basal. En un ambiente inflamatorio, como ocurre en los asmáticos, los fibroblastos se activan/diferencian a miofibroblastos, los cuales secretan mediadores inflamatorios y proteínas de la matriz extracelular, incluyendo colágeno I, II y V o fibronectina. El compartimento de la matriz extracelular de la vía aérea es dinámico, reflejando una lucha constante entre la síntesis y la degradación, que es regulada por la acción de las MMP y de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. Un cambio en el balance, hacia un incremento en el depósito de la matriz extracelular, produce fibrosis, dando lugar a alteraciones estructurales de la vía aérea, afectando sus propiedades mecánicas. En los pacientes asmáticos, la susceptibilidad hacia el daño y hacia la respuesta aberrante en la reparación, produce una activación persistente de los fibroblastos, permitiendo así el desarrollo de la fibrosis subepitelial<sup>(50)</sup>.

### **Angiogénesis**

Existen evidencias que indican un incremento anormal en el número y tamaño de los microvasos, dentro del tejido bronquial, característico de la remodelación de la vía aérea. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF o del inglés *vascular endothelial growth factor*) actúa aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos anormales, provocando una dilatación del vaso y edema, lo cual contribuye al estrechamiento de la vía aérea. Además, estos vasos son una fuente importante de células inflamatorias y citocinas.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. 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 (3): 133-8.
2. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 (6): 1238-48.

3. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest*. 2009; 136 (6): 1514-20.
4. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (2): 127-33.
5. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, et al. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (3): 491-7.
6. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (5): 925-7.
7. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (6): 1202-5.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999; 354 (9178): 541-5.
9. Rosenwasser LJ. Mechanisms of IgE Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11 (2): 178-83.
10. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (4): 855-62.
11. Crestani B. Endothelin could participate in the epithelial-mesenchymal transition of alveolar type II cells (AEC) in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37 (5): 624.
12. Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. New insights into the role of the mast cell in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33 (5): 550-6.
13. Barrett NA, Austen KF. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation. *Immunity*. 2009; 31 (3): 425-37.
14. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (5): 1720-45.
15. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005603.
16. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Kharitonov SA, Adcock IM, Barnes PJ. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. *Chest*. 2007; 132 (1): 98-105.
17. Muller U, Piehler D, Stenzel W, Kohler G, Frey O, Held J, et al. Lack of IL-4 receptor expression on T helper cells reduces T helper 2 cell polyfunctionality and confers resistance in allergic bronchopulmonary mycosis. *Mucosal Immunol*. 2012; 5 (3): 299-310.
18. Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, Ishiwata K, Kawano Y, Minegishi Y, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood*. 2007; 110 (3): 913-20.
19. Dua B, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in induced sputum after allergen inhalation in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (1): 133-9.
20. Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work. *Cell*. 2007; 129 (1): 33-6.
21. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 (5): 1497-504.
22. Afshar R, Medoff BD, Luster AD. Allergic asthma: a tale of many T cells. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38 (12): 1847-57.
23. Mamelessier E, Nieves A, Lorec AM, Dupuy P, Pinot D, Pinet C, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma. *Allergy*. 2008; 63 (9): 1202-10.
24. Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 (4): 225-35.
25. Boguniewicz M, Martin RJ, Martin D, Gibson U, Celniker A, Williams M, et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95 (1 Pt 1): 133-5.
26. Kumar RK, Yang M, Herbert C, Foster PS. Interferon-gamma, pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010; 11 (4): 292-7.
27. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111 (3): 450-63; quiz 64.

28. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (5): 1043-52; quiz 53-4.
29. Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, Rao A. Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 607-56.
30. Riechelmann H, Deuschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35 (9): 1186-91.
31. Steenwinckel V, Louahed J, Orabona C, Huaux F, Warnier G, McKenzie A, et al. IL-13 mediates in vivo IL-9 activities on lung epithelial cells but not on hematopoietic cells. *J Immunol.* 2007; 178 (5): 3244-51.
32. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004; 4 (2): 123-31.
33. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005; 6 (11): 1123-32.
34. Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemiére C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123 (5): 1185-7.
35. Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med.* 2003; 97 (6): 726-33.
36. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009; 361 (9): 888-98.
37. Smyth LJ, Eustace A, Kolsum U, Blaikely J, Singh D. Increased airway T regulatory cells in asthmatic subjects. *Chest.* 2010; 138 (4): 905-12.
38. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (3): 451-62; quiz 63-4.
39. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discov Med.* 2010; 9 (48): 439-47.
40. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997; 17 (3): 326-33.
41. Doherty T, Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19 (6): 676-80.
42. Minshall E, Chakir J, Laviolette M, Molet S, Zhu Z, Olivenstein R, et al. IL-11 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (2 Pt 1): 232-8.
43. Faith A, Singh N, Farooque S, Dimeloe S, Richards DF, Lu H, et al. T cells producing the anti-inflammatory cytokine IL-10 regulate allergen-specific Th2 responses in human airways. *Allergy.* 2012; 67 (8): 1007-13.
44. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 126 (2): 97-101.
45. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy.* 2011; 66 (5): 579-87.
46. Letuve S, Lajoie-Kadoch S, Audusseau S, Rothenberg ME, Fiset PO, Ludwig MS, et al. IL-17E upregulates the expression of proinflammatory cytokines in lung fibroblasts. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (3): 590-6.
47. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity.* 2001; 15 (6): 985-95.
48. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol.* 2002; 169 (1): 443-53.
49. Cundall M, Sun Y, Miranda C, Trudeau JB, Barnes S, Wenzel SE. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112 (6): 1064-71.
50. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int.* 2008; 57 (1): 1-10.



# ASMA: FISIOPATOLOGÍA E HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

Miguel Perpiñá Tordera, Cristina Navarro Soriano

## RESUMEN

Las alteraciones estructurales de la pared bronquial que caracterizan al proceso inflamatorio del asma dan como resultado dos consecuencias: la obstrucción y la hiperrespuesta de la vía aérea ante estímulos contracturantes (HB). La obstrucción, difusa pero no uniforme, condiciona una serie de modificaciones en la mecánica respiratoria, con cambios sustanciales en las relaciones entre presión, flujo y volumen pulmonar que pueden llegar a traducirse en anomalías de la relación ventilación/perfusión y del intercambio gaseoso. Por su parte, la HB se origina por una suma de factores. El aumento de espesor de las diferentes capas de la vía aérea o la reducción de las cargas elásticas debida a los cambios en la matriz del tejido conectivo provocan que, ante un mismo grado de acortamiento del músculo liso de la vía aérea (MLVA), la reducción de la luz bronquial sea mayor. Además, el MLVA del asmático tiene una mayor sensibilidad frente a los agentes broncoconstrictores ya que los mediadores inflamatorios determinan un incremento de la disponibilidad del mensajero intracelular regulador de su tono: el  $\text{Ca}^{2+}$  intracitoplásmico. Para otros, la HB es el resultado, sobre todo, de la pérdida de algún factor operativo en los individuos normales encargado de modular y limitar la contractilidad del miocito. El dilataador endógeno sería la propia respiración y el estiramiento cíclico a que se ve sometido el músculo de la pared bronquial con los cambios de volumen pulmonar. El fracaso de ese mecanismo broncoprotector, tal vez relacionado con un aumento en la longitud de los filamentos de actina y un comportamiento del MLVA más elástico que plástico, condicionaría finalmente

una mayor capacidad de contracción y una mayor velocidad de acortamiento.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en la fisiología pulmonar características del asma, la obstrucción y la hiperrespuesta bronquial (HB), son la consecuencia última de los desarreglos que, a lo largo de la evolución de esta entidad, experimenta el tracto respiratorio con la inflamación y el remodelado<sup>(1)</sup>. Se trata de un proceso complejo mediado por un buen número de células y mediadores capaces de transformar, con mayor o menor intensidad, la estructura y función de elementos constituyentes de la vía aérea en toda su extensión<sup>(2-4)</sup>. Esas modificaciones incluyen: a) la angiogénesis; b) la aparición de cambios cuantitativos y cualitativos en las glándulas mucosas que dan lugar a una producción excesiva de moco con propiedades viscoelásticas y reológicas particulares y variaciones en su composición (gran contenido de eosinófilos, concentraciones elevadas de mucina, albúmina...); c) la hipertrofia/hiperplasia del músculo liso de la vía aérea (MLVA); y d) el engrosamiento de la pared bronquial<sup>(2-4)</sup>. Parte del engrosamiento se explica por el depósito de colágeno en la matriz extracelular y, particularmente, en la lámina basal epitelial (*lámina reticularis*). En el asma, el grosor de la *lámina reticularis* puede llegar a ser el doble que la de los individuos normales (10-15  $\mu$  frente a 5-8  $\mu$ ) y ocurre a expensas de colágenos tipo I, III y V sintetizados por miofibroblastos asociados<sup>(3,4)</sup>. El engrosamiento existe incluso cuando el diagnóstico del asma es reciente o ha sido etiquetada de grado leve en razón de los síntomas y el nivel de obstrucción, y su

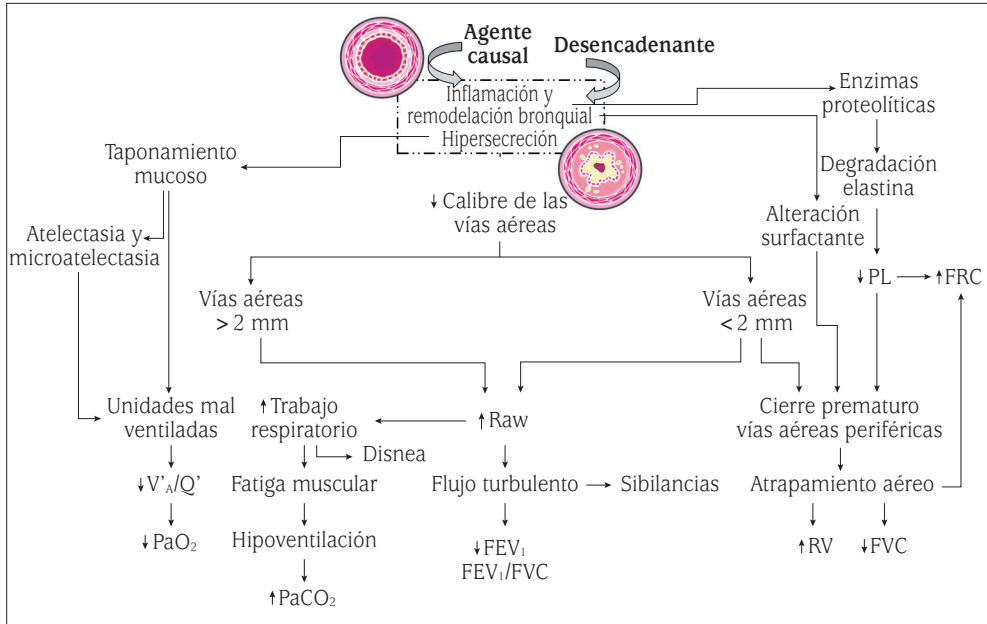
magnitud no guarda relación con la duración de la enfermedad o la presencia o ausencia de atopia, y sí con la gravedad clínica y funcional<sup>(3,4)</sup>. La vía aérea del asmático contiene también un exceso de fibronectina, tensacina y ciertos proteoglicanos y glucosaminoglicanos (hialuronán y versicán) que podrían influir en la rigidez compresiva de la pared y afectar el equilibrio de los líquidos intersticiales, debido a su actividad osmótica<sup>(4)</sup>. No conocemos totalmente los mecanismos que dan origen a estas variaciones en la composición de la matriz extracelular, pero con seguridad participan citocinas y factores de crecimiento liberados durante la inflamación (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de tipo insulínico 1, etc.)<sup>(2-4)</sup>. Junto a ello, determinados componentes matriciales (*vgr.*, elastina y proteoglicanos), experimentan un proceso de degradación que puede incrementar la deformabilidad de las paredes de las vías áreas y reducir su capacidad para actuar como carga sobre el MLVA. Éste, además, se verá sometido a cambios estructurales y bioquímicos importantes a lo largo de la enfermedad expresando una heterogeneidad fenotípica (músculo liso “contráctil”, músculo liso “sintetizador” y músculo liso “hipercontráctil”)<sup>(5)</sup>.

Tomando como punto de partida los principales generales que acabamos de relatar, el objetivo de nuestro capítulo es exponer los puntos clave que ligan las anomalías enumeradas con las dos alteraciones fisiopatológicas ya citadas (obstrucción e HB) y su repercusión clínica.

## **OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA**

La obstrucción, difusa pero no uniforme, que experimenta el árbol bronquial en el asma condiciona una serie de modificaciones en la mecánica respiratoria, con cambios sustanciales en las relaciones entre presión, flujo y volumen pulmonar, que pueden llegar a traducirse en una alteración de la relación ventilación/perfusión y del intercambio gaseo-

so<sup>(1,6)</sup>. El mecanismo es el siguiente (Fig. 1): la disminución del diámetro de la vía aérea determina un incremento de las resistencias de modo que, para mantener un flujo adecuado, el gradiente de presión entre el alveolo y el exterior debe aumentar. Para conseguir ese objetivo (elevar la presión alveolar), la fase espiratoria, habitualmente pasiva, se torna activa con el empleo de los músculos respiratorios (mayor trabajo respiratorio)<sup>(1,6)</sup>. Si la obstrucción va a más, llegará un momento en el cual el trabajo respiratorio será incapaz de vencer la resistencia de las vías aéreas, dado que el desarrollo de grandes presiones alveolares facilita la compresión dinámica de las primeras, empeorando así la dinámica ventilatoria. En tales condiciones, el volumen corriente no podrá ser exhalado al completo y se producirá una hiperinsuflación pulmonar hasta alcanzar un nuevo punto de equilibrio puesto que el mayor volumen pulmonar generado incrementa paralelamente el calibre de la vía aérea<sup>(1,6)</sup>. Pero trabajar a volúmenes pulmonares altos conduce a que el pulmón sea menos distensible y, consecuentemente, la presión pleural que han de generar los músculos inspiratorios debe ser también mayor, lo que exigirá, en definitiva, más trabajo respiratorio y consumo de energía. Por último y, dado que los cambios en las resistencias y distensibilidad no ocurren de forma homogénea en todo el pulmón, los tiempos de llenado de los alveolos también serán heterogéneos. Ello da lugar a desigualdades en la distribución de la ventilación al existir alveolos lentos que están hiperinsuflados pero menos ventilados y alveolos rápidos, de menor volumen pero mejor ventilados, que cambian con mayor velocidad su aire alveolar<sup>(1,6)</sup>. La consecuencia final será una irregularidad del intercambio gaseoso que promoverá la hipoxemia arterial<sup>(1,6,7)</sup>. La retención de anhídrido carbónico durante los episodios de agudización grave también está ligada a los desequilibrios ventilación/perfusión, aunque la hipoventilación alveolar secundaria a la debilidad y/o fatiga muscular puede influir igualmente<sup>(7)</sup>.



**FIGURA 1.** Mecanismos principales por los cuales se producen las alteraciones fisiopatológicas de la función pulmonar en el asma. Para detalles véase el texto. *FEV<sub>1</sub>*: volumen máximo espirado en el primer segundo; *FRC*: capacidad residual funcional; *FVC*: capacidad vital forzada; *PaCO<sub>2</sub>*: presión arterial de dióxido de carbono; *PaO<sub>2</sub>*: presión arterial de oxígeno; *PEF*: flujo espiratorio máximo; *PL*: presión transpulmonar (presión de retracción elástica); *Raw*: resistencia de las vías aéreas; *RV*: volumen residual; *V<sub>A</sub>/Q'*: relación ventilación/perfusión.

Analicemos con más de detalle algunos de estos hechos.

### Deterioro de la obstrucción a lo largo del tiempo

En el asma, la obstrucción al flujo aéreo es, por lo general, reversible pero puede dejar de serlo si los cambios en la estructura del tracto respiratorio adquieren una relevancia significativa y la enfermedad, un carácter grave<sup>(1)</sup>. Además, hoy sabemos que, incluso en las formas leves o moderadas, aparece con el paso del tiempo un deterioro de la función pulmonar nada despreciable<sup>(6)</sup>. Tres estudios epidemiológicos ya clásicos avalan claramente dicha afirmación<sup>(9-11)</sup>. El primero se llevó a cabo a partir de los datos del *Copenhagen City Heart Study*, con una población de más de 17.000 sujetos de los que unos 1.000 estaban etiquetados de asma<sup>(9)</sup>. Todos ellos realizaron tres mediciones espirométricas a lo largo de

15 años y los resultados indicaron que en los asmáticos se produce un descenso del volumen máximo espirado en el primer segundo (*FEV<sub>1</sub>*) de 38 ml/año, comparados con los 22 ml/año de los controles. El exceso de pérdida del *FEV<sub>1</sub>* ocurrió tanto en hombres como en mujeres y fue especialmente significativo cuando existía tabaquismo<sup>(9)</sup>. Por su parte, el grupo de Peat y cols., en un seguimiento durante 18 años de 92 asmáticos y 186 controles, encontraron que las pérdidas anuales de *FEV<sub>1</sub>* eran de 50 y 35 ml, respectivamente<sup>(10)</sup>. Estos dos trabajos tienen, no obstante, una limitación en su diseño: el diagnóstico de asma se basaba únicamente en la respuesta a cuestionarios. Para obviar este inconveniente, el tercero de los estudios abordó la misma cuestión, evaluando los cambios longitudinales en la función pulmonar experimentados por 142 adultos no fumadores (87 mujeres y 55 hombres) etiquetados como asmáticos, considerando criterios

clínicos y funcionales estrictos<sup>(11)</sup>. El registro del FEV<sub>1</sub> se practicó a intervalos de tres meses durante un periodo de 5 años, seleccionándose para los cálculos el mejor valor de FEV<sub>1</sub> obtenido en cada periodo de 6 meses. Para poder comparar a todos los sujetos con independencia del tamaño corporal, las cifras del FEV<sub>1</sub> fueron normalizadas en función de la altura del sujeto elevada a la tercera potencia (FEV<sub>1</sub>/Alt<sup>3</sup>). En cada individuo, las relaciones entre FEV<sub>1</sub> (variable dependiente) y edad (variable independiente) se trataron mediante regresión logística a fin de obtener las pendientes individuales de FEV<sub>1</sub> *versus* tiempo. Aplicando dicha metodología, Cibellay cols. comprobaron que la mediana de la caída de la pendiente FEV<sub>1</sub>/Alt<sup>3</sup> en la muestra global fue de 0,0091 L/m<sup>3</sup>/año, lo que equivale a una pérdida anual de FEV<sub>1</sub> de 40,9 ml para un sujeto con una altura de 1,65 m, sin que existieran diferencias en razón del sexo<sup>(11)</sup>. Tampoco la edad, el FEV<sub>1</sub> inicial, el índice de masa corporal o la presencia de atopia ejercieron, *per se*, efecto alguno sobre las pendientes FEV<sub>1</sub>/Alt<sup>3</sup> en el conjunto de pacientes. Sin embargo, cuando la muestra se segmentó, considerando a la vez sexo y edad (punto de corte, 43 años), las pendientes fueron más marcadas en subgrupo de hombre jóvenes<sup>(11)</sup>. Asimismo, al investigar la interacción edad-FEV<sub>1</sub> inicial se detectó que los asmáticos más jóvenes y con FEV<sub>1</sub> inferior al 80 % del teórico evolucionaban peor. También quedó comprobado que, cuanto mayor era la duración de la enfermedad (menos de 15 años *versus* más de 15 años), el detrimento anual de la función pulmonar resulta menor y que una variabilidad del FEV<sub>1</sub> superior al 15 % estaba asociada con caídas de las pendientes FEV<sub>1</sub>/Alt<sup>3</sup> más pronunciadas<sup>(11)</sup>. En cualquier caso, conviene no olvidar aquí que el deterioro del funcionalismo pulmonar resulta especialmente marcado en los pacientes cuyo asma se inicia en la edad adulta, posiblemente por la no infrecuente coexistencia de bronquiectasias y los cambios que experimenta el pulmón con el envejecimiento (mayor rigidez de la pared torácica, disminución de la fuerza de los músculos

respiratorios y aumento del volumen residual por reducción del retroceso elástico)<sup>(12)</sup>.

## Afectación de la vía aérea pequeña en el asma

### Consideraciones generales

La vía aérea pequeña es el término anatómico utilizado para describir la porción más distal del árbol pulmonar, generalmente a partir de la 13<sup>a</sup> generación, e incluye todos los bronquiólos con un diámetro menor de 2 mm<sup>(13)</sup>. Este segmento del tracto respiratorio, donde el epitelio ha disminuido de espesor a expensas de un menor número de capas celulares y las glándulas secretoras han sido sustituidas por células secretoras, presenta en la pared una capa muscular (20 % de la superficie externa en el adulto y 10 % en el niño), carece de cilios y cartilago y su luz interior está bañada por un líquido con acción surfactante que estabiliza e impide el cierre temprano a bajos volúmenes<sup>(13)</sup>. En el adulto sano la vía aérea pequeña, constituida por más de 24.000 bronquiólos contiene el 90 % del gas pulmonar, es una zona de baja resistencia al flujo aéreo y contribuye en menos del 10 % a la resistencia pulmonar total (“zona silente”)<sup>(13,14)</sup>. Esto se entiende fácilmente al recordar que el modelo del árbol bronquial humano viene definido por un patrón de división progresiva dicotómica (hasta 24 generaciones, incluyendo tráquea), con una disminución en el diámetro de cada uno de sus elementos conforme aumenta el número de divisiones y un aumento en la superficie transversal ocupada por las vías aéreas pertenecientes a una misma generación<sup>(14)</sup>. Si asumimos que, en condiciones normales, el flujo aéreo es igual en todo el árbol bronquial, al incrementarse la sección trasversal total del área ocupada por las vías aéreas distales tiene lugar una disminución en la velocidad y una transformación en flujo laminar. Por el contrario, en las vías aéreas más grandes la velocidad del flujo es mayor y adopta un carácter turbulento, siendo dependiente de la densidad del aire<sup>(14)</sup>.

**TABLA 1. Procedimientos para evaluar la (dis)función e inflamación de la vía aérea pequeña y grande**

Método	Parámetros de (dis)función de la vía aérea pequeña (< 2 mm)	Parámetros de (dis)función de la vía aérea grande (> 2 mm)
<b>Flujo</b>		
- Espirometría	FEF <sub>25%-75%</sub> , FEF <sub>50%</sub> , FVC/SVC	FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, FEM
- Curvas flujo/volumen helio-oxígeno	FEF <sub>50%</sub> (no aumento)	FEF <sub>50%</sub> (aumento)
<b>Resistencia</b>		
- Oscilometría de impulsos	R5-R20, AX, X5, Fres	R20
- Broncoscopia	Resistencia periférica	
<b>Heterogeneidad de la ventilación</b>		
- LNRU	CV, CC, pendiente fase III	
- LNRM	Sacin, Scond	
<b>RMN HeH<sup>3</sup></b>		
	Defectos regionales de la ventilación	
<b>Atrapamiento aéreo</b>		
- Pletismografía corporal	FRC, RV, RV/TLC	
- TAC de alta resolución	Atrapamiento aéreo	
<b>Inflamación</b>		
- Biopsia broncoscópica	Biopsia transbronquial	Biopsia endobronquial
- Broncoscopia	Lavado broncoalveolar	
- Espujo inducido	Espujo <i>late-phase</i>	Espujo <i>early-phase</i>
- ON exhalado	ON alveolar	ON bronquial

*FEF<sub>25%-75%</sub>*: flujo mesoespiratorio; *FEF<sub>50%</sub>*: flujo espiratorio en el 50% de la FVC; *FVC*: capacidad vital forzada; *SVC*: capacidad vital lenta; *FEV<sub>1</sub>*: volumen máximo espirado en el primer segundo; *FEM*: flujo espiratorio máximo; *R5* y *R20*: resistencia del sistema respiratorio a 5Hz y 20Hz; *X5*: reactancia del sistema respiratorio a 5 Hz; *LNRU*: lavado de nitrógeno mediante respiración única; *LNRM*: lavado de nitrógeno por respiración múltiple; *CV*: volumen de cierre; *CC*: capacidad de cierre; *Sacin*: índice de heterogeneidad de la ventilación acinar; *Scond*: índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva; *RMN HeH<sup>3</sup>*: resonancia magnética nuclear con helio polarizado; *TAC*: tomografía axial computarizada; *FRC*: capacidad residual funcional; *RV*: volumen residual; *TLC*: capacidad pulmonar total; *ON*: óxido nítrico.

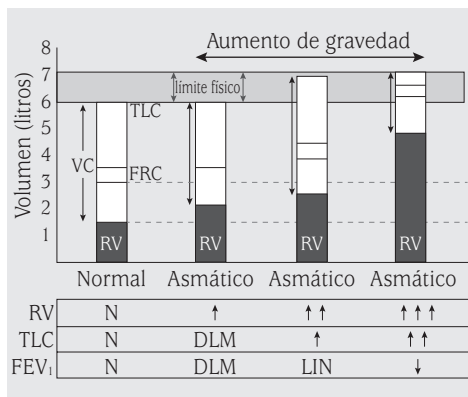
**Mecanismos de la obstrucción de la vía aérea pequeña en el asma y efectos subsiguientes**

Un buen número de estudios histopatológicos (muchos realizados sobre material de autopsia procedente de pacientes fallecidos tras exacerbación del asma) han demostrado bien a las claras, y lo avanzábamos en párrafo precedente, que las “lesiones” asmáticas afectan a todo el árbol bronquial<sup>(15-17)</sup>, confirmando así los hallazgos de trabajos pioneros que medían la resistencia de la vía aérea del asmático mediante la utilización endoscópica de un catéter de presión retrógrada<sup>(18,19)</sup> o la presión intra-

bronquial con un micromanómetro enclavado en el lóbulo inferior antes y después de la provocación con metacolina<sup>(20)</sup>. Sin embargo, los avances últimos en el conocimiento del proceso inflamatorio de las vías aéreas pequeñas y su importancia en la patogenia del asma se están produciendo hoy gracias a la aplicación de la inmunohistoquímica a las biopsias de parénquima pulmonar, el empleo de técnicas de imagen muy sofisticadas y el desarrollo de nuevos procedimientos de fisiología respiratoria enfocadas al pulmón distal (Tabla 1)<sup>(21,22)</sup>. Sea como fuere, lo que nos importa explicar es<sup>(21)</sup>: a) que, debido

a la inflamación, la luz de la vía aérea periférica se ve obstruida por tapones de mucina, fibrina y eosinófilos capaces, además, de modificar la composición del surfactante, favoreciendo el colapso pulmonar, especialmente a volúmenes pulmonares bajos; b) que los efectos de la inflamación se extienden más allá de la propia mucosa bronquiolar y afecta a la zona externa, favoreciendo el desacoplamiento entre las vías aéreas y el parénquima circundante, alterándose el comportamiento elástico pulmonar; y c) que el resultado de la contracción del MLVA quedará amplificado por los factores mecánicos que acabamos de enumerar.

El producto final es el cierre más o menos marcado de las vías aéreas pequeñas, el atrapamiento de aire en su interior y el desarrollo de alteraciones en la distribución de la ventilación. De ese modo se incrementan el volumen residual y el volumen de cierre y disminuye el FEV<sub>1</sub> a expensas de la caída de la capacidad vital forzada (FVC) secundaria al incremento de la capacidad residual funcional, la capacidad pulmonar total y, particularmente, del volumen residual (Fig. 2)<sup>(23)</sup>. En cualquier caso y, aunque todavía estamos lejos de comprender en toda su amplitud las repercusiones fisiopatológicas a que conduce la afectación de la vía aérea distal, disponemos ya de suficiente información para poder afirmar que las alteraciones a dicho nivel influyen en la expresión del proceso asmático. Se ha demostrado que los asmáticos con más atrapamiento aéreo o mayor heterogeneidad en la ventilación alveolar exhiben un peor control de la enfermedad y padecen más exacerbaciones anuales (Fig. 3)<sup>(24)</sup>. Algo parecido ocurre cuando los parámetros analizados son el óxido nítrico originado en las vías aéreas centrales (JaNO) y el procedente de las vías aéreas periféricas (CaNO). Puckett y cols., en un trabajo realizado con niños asmáticos, han señalado que solo la existencia de valores de CaNO elevados se asocian con un mal control del asma y mayor morbilidad, independientemente de la espirometría basal, la respuesta broncodilatadora, la atopia o la toma de corticosteroides inhalados (Fig. 4)<sup>(25)</sup>. De igual modo, está publi-



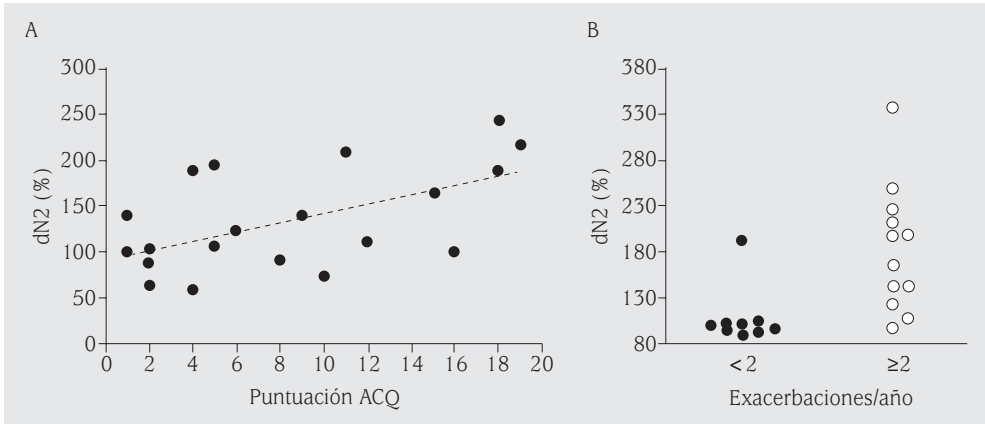
**FIGURA 2.** Cambios en volúmenes y capacidades pulmonares detectados en el asma, a medida que aumenta su gravedad. El primer cambio es un aumento del volumen residual (RV) debido al cierre de la vía aérea. Cuando la obstrucción aumenta, el RV seguirá incrementándose paulatinamente pero la capacidad vital forzada no caerá si, en paralelo, aumenta la capacidad pulmonar total (TLC). Sin embargo, una vez se alcanza el límite máximo de expansión de la caja torácica, cualquier incremento adicional del RV determinará un descenso de la capacidad vital (VC), de la capacidad vital forzada y del volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). FRC: capacidad residual funcional; N: normal; LIN: límite inferior de la normalidad; DLM: dentro de los límites de la normalidad. (Modificada de referencia nº 23).

cado: a) que la densidad de eosinófilos y macrófagos del tejido alveolar obtenido con biopsias transbronquiales durante la madrugada resulta superior en los pacientes con asma nocturna respecto a los asmáticos sin asma nocturna<sup>(26)</sup>; y b) que los pacientes con asma nocturna sometidos a pletismografía en la horas del sueño presentan un desajuste funcional del equilibrio entre volumen pulmonar y resistencia al flujo aéreo, con un marcado incremento de la resistencia pulmonar desproporcional a la caída de la capacidad residual funcional, sin relación con la posición en supino<sup>(27)</sup>.

## PATOGENIA DE LA HB EN EL ASMA

### Concepto de HB

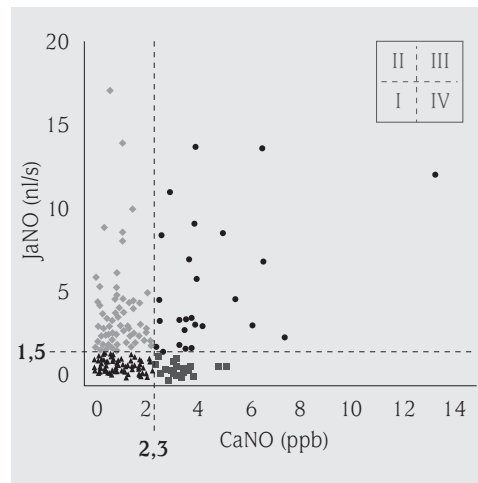
Por definición, HB es el estrechamiento excesivo de la luz aérea ante estímulos físicos o químicos que habitualmente sólo provocan



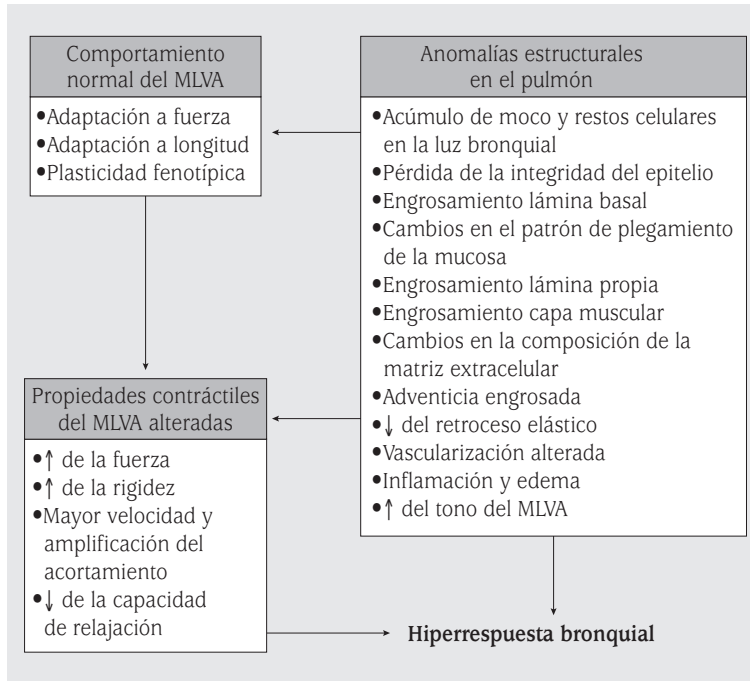
**FIGURA 3.** Influencia de la afectación de la vía aérea pequeña en la morbilidad del asma. A: correlaciones Spearman entre las pendientes de la fase III de la curva de lavado de nitrógeno (respiración única) (dN2) y el nivel de control del asma evaluada mediante el cuestionario *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) ( $p: 0,62$ ;  $p: 0,003$ ) en un grupo de pacientes. B: diferencias en los valores de dN2 entre asmáticos con exacerbaciones frecuentes e infrecuentes ( $p: 0,0005$ ). (Modificada de referencia n° 24).

una reducción escasa o nula en el calibre de la vía respiratoria<sup>(28)</sup>. Este comportamiento formaliza una de las singularidades del asma pero no un rasgo privativo de la misma. La HB también puede detectarse, de forma transitoria o permanente, acompañando a otras situaciones (exposición a polucionantes e irritantes medioambientales, infecciones víricas del tracto respiratorio, bronquitis crónica, rinitis, sarcoidosis, estenosis mitral, displasia broncopulmonar, etc.) o, incluso, en sujetos aparentemente sanos<sup>(28)</sup>. Por lo que hace al asma, el origen de la HB se ha focalizado, desde Salter, en el MLVA (*spastic contraction of the fiber-cells of organic muscle*)<sup>(29)</sup> y ahora todos los autores aceptan que surge de la conjunción de dos eventos bien detectados *in vitro* con los modelos tradicionales de interacción fármaco-receptor: la hipersensibilidad (contracción del reactivo ante concentraciones de estímulo más bajas que en condiciones de normalidad) y la hiperreactividad (el desarrollo de una respuesta contráctil mayor)<sup>(30,31)</sup>.

De igual modo, existe un consenso (casi unánime a la hora de afirmar que la HB asmática va ligada, indefectiblemente, a la inflamación-reparación que experimenta la pared



**FIGURA 4.** Diagrama de dispersión que recoge los valores del óxido nítrico originado en las vías aéreas centrales (JaNO) y vías aéreas periféricas (CaNO) procedentes de 200 niños con asma, agrupados en 4 categorías en función de las cifras superiores para JaNO (1,5 nl/s) y CaNO (2,3 ppb) obtenidas en sujetos normales. Categoría I: JaNO y CaNO normales; categoría II: JaNO elevado y CaNO normal; categoría III: JaNO y CaNO elevados; categoría IV: JaNO normal y CaNO elevado. Aunque el grado de obstrucción era similar en las diferentes categorías, los pacientes con un CaNO aumentado (categorías III y IV) presentaron un significativo peor control del asma y una mayor morbilidad. (Modificada de referencia n° 25).



**FIGURA 5.** Mecanismos musculares y no musculares potencialmente implicados en la hiperrespuesta bronquial (HB) del asma. Cualquier anomalía en las propiedades contráctiles del músculo liso de la vía aérea (MLVA), ya sea innata o relacionada con alteraciones estructurales del tracto respiratorio, puede facilitar la génesis de la HB. Paralelamente, los defectos del pulmón también son capaces de favorecer el desarrollo de HB, de forma directa o potenciando ciertos comportamientos normales del tejido muscular, *vgr.*, la adaptación a fuerza (véase texto).

bronquial durante el curso de la enfermedad, coexistiendo dos formas de hiperrespuesta: una, basal y bastante persistente y, otra, transitoria<sup>(51)</sup>. La basal está presente en la mayoría de los pacientes con asma crónica y la transitoria o variable acontece superpuesta a ella como producto de la exposición a factores medioambientales (alérgenos, infecciones del tracto respiratorio, agentes ocupacionales)<sup>(51)</sup>. El componente variable reflejaría la inflamación activa de la vía aérea en un momento dado, mientras que el basal guardaría más relación con los defectos estructurales que acompañan al remodelado<sup>(51)</sup>.

La cuestión que hoy se plantea es si, para explicar la HB, deben subyacer obligatoriamente cambios intrínsecos en el comportamiento contráctil/funcional del MLVA ligados, de una manera u otra, a la agresión inflamatoria de la mucosa bronquial, o si es posible la respuesta exagerada existiendo un MLVA *per se* normal pero “trabajando” en un entorno anómalo. A nuestro entender, el debate entre ambas alternativas queda muy bien reflejado

con el reciente *pro/con* mantenido por Gunst, Panettieri, Paré y Mitzner<sup>(52)</sup> o, aún más, en la revisión sobre el tema titulado: *A “good” muscle in a “bad” environment: The importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness*<sup>(53)</sup>. Ambas posturas no son, necesariamente, excluyentes y quizás expliquen, al interactuar entre sí, momentos evolutivos distintos de la HB asmática (Fig. 5).

Tomando como punto de partida estos postulados generales, se han propuesto un buen número de hipótesis concretadas en tres grandes líneas de investigación: a) la implicación de determinantes mecánicos; b) la disfunción del MLVA; y c) la pérdida de algún componente limitante de la contractilidad normal del MLVA.

### Determinantes mecánicos

La contingencia de que ante un mismo grado de acortamiento del MLVA pueda promoverse una mayor reducción de la luz bronquial si la pared de esta estructura se encuentra engrosada/alterada, fue avanzada décadas atrás por diversos grupos de trabajo al comprobar,

en condiciones experimentales, que el aumento en el espesor de los compartimentos de la vía aérea interno (epitelio, membrana basal, lámina reticular y tejido conjuntivo laxo entre lámina reticular y MLVA) y externo (tejido conjuntivo laxo entre capa muscular y parénquima circundante) facilitan el mantenimiento de la hiperrespuesta a estímulos broncoconstrictores, incluso en ausencia de una inflamación aguda, y sin que eso genere de entrada un aumento sustancial de las resistencias basales<sup>(34)</sup>. Estos modelos, puramente mecanicistas clásicos, que explican bien la hiperreactividad y no tanto la hipersensibilidad, se han visto enriquecidos con los hallazgos aportados por el laboratorio canadiense del *James Hogg Research Centre* al poner de manifiesto la relevancia de dos particularidades que muestra en condiciones normales el MLVA: la adaptación a la fuerza<sup>(35)</sup> y la adaptación a longitud<sup>(36)</sup>.

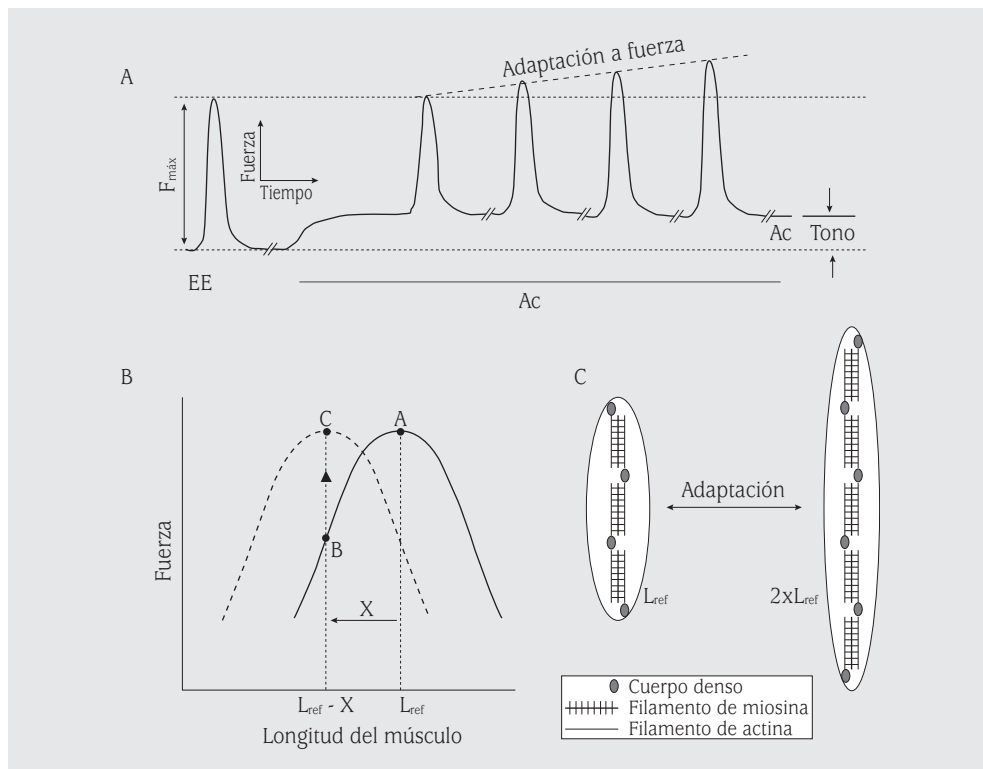
La adaptación a fuerza es la facultad que ostenta el MLVA de aumentar su fuerza paulatinamente ante espasmógenos si ha sido sometido con anterioridad a la acción continuada de cualquier otro estímulo contracturante<sup>(33,35,37)</sup>. La idea surge con los elegantes trabajos *in vitro* de Bossé y cols. quienes, utilizando tráquea ovina, sometieron el reactivo farmacológico a estimulación eléctrica (EE) en ausencia o presencia de tono inducido por acetilcolina (Fig. 6a)<sup>(35)</sup>. Tras establecer una fuerza máxima y estable con la EE durante el periodo de equilibrio ( $F_{\text{máx}}$ ), añadieron al baño de órganos una concentración predeterminada de acetilcolina<sup>(35)</sup>. El músculo fue estimulado brevemente (9 segundos) con la EE cada 5 minutos a lo largo del experimento, registrándose el tono basal, la fuerza inducida por la EE y la fuerza total (tono inducido por la acetilcolina más fuerza generada por la EE) (6a)<sup>(35)</sup>. En tales condiciones experimentales, los hallazgos a destacar fueron los siguientes<sup>(35)</sup>. Primero, la fuerza total alcanzada resultó ser mayor que la  $F_{\text{máx}}$  sin tono evocado por acetilcolina. Ello revela a las claras hasta qué punto una combinación de dos contracturantes potencia la capacidad de generar fuerza del MLVA, posi-

blemente por reclutamiento de más unidades contráctiles. Segundo: la fuerza total detectada en el reactivo se incrementó más cuando siguió aplicándose a intervalos la EE en presencia de un tono constante. Tercero: a mayor tono inducido por la acetilcolina, mayor fue el registro de la fuerza total. Cuarto: a bajos niveles de tono muscular, la fuerza inducida mediante EE tiende a incrementarse y excede el  $F_{\text{máx}}$  obtenido en ausencia de tono.

Por su parte, el fenómeno de la adaptación a la longitud se explica bien si recordamos que, como sucede con el estriado, la fuerza desarrollada por el músculo liso, al activarse, guarda relación con la longitud a la que trabaja: si se distiende por encima o por debajo de su longitud óptima, la tensión desarrollada decae progresivamente<sup>(37)</sup>. Pero, a diferencia de lo que sucede con el estriado, el liso tiene la facultad de generar la fuerza máxima en un rango de longitudes mucho mayor y la disminución de fuerza tras la oscilación de su longitud es transitoria, de manera que se acomoda a la nueva situación, recuperando el grado de contractilidad perdida tras ser *re-activado* con la exposición a contracturantes<sup>(36,37)</sup>. La adaptación del MLVA a la nueva longitud da lugar a un desplazamiento en la relación longitud-fuerza a lo largo del eje de la longitud, como se ilustra en la figura 6b y, por consiguiente, altera la capacidad del músculo para regular el diámetro de la vía aérea<sup>(37)</sup>. El(los) mecanismo(s) subyacente(s) está(n) aún por esclarecer pero los datos disponibles centran la atención en la maleabilidad del citoesqueleto muscular y el aparato contráctil que, a través de un proceso de polimerización y despolimerización, determina variaciones rápidas en el número de filamentos de miosina con una finalidad: optimizar la organización espacial de los filamentos contráctiles y maximizar la contractilidad del MLVA ante las modificaciones de su longitud (Fig. 6c)<sup>(36,37)</sup>.

### Disfunción del MLVA

Los estudios más clásicos en modelos de asma experimental ya evidenciaron que



**FIGURA 6.** Adaptación a fuerza y adaptación a longitud del músculo liso de la vía aérea A: diseño del experimento propuesto por Bossé et al. para demostrar el fenómeno de la adaptación a fuerza en tráquea ovina (para su descripción, véase texto). B: desplazamiento en la relación longitud-fuerza debido a la adaptación a longitud. La curva sólida representa la relación longitud-fuerza de un músculo adaptado a una determinada longitud de referencia ( $L_{ref}$ ). Tras experimentar un determinado acortamiento (X), la fuerza generada por el músculo tras su estímulo disminuye de A a B. Después de la adaptación a la nueva longitud ( $L_{ref} - X$ ), y en presencia de un agente contracturante, la fuerza máxima del músculo recupera los niveles alcanzados antes de que tuviera lugar el cambio en longitud (C). De ese modo, el músculo presenta entonces una nueva relación longitud-tensión (----). C: posible mecanismo implicado en el fenómeno de la adaptación a longitud en el músculo liso. El modelo asume que el número de unidades contráctiles en serie es una función lineal de la longitud de la célula muscular adaptada. (Modificada de referencias 35 a 37).

la célula muscular lisa de la vía respiratoria tiene una mayor capacidad de contracción, una velocidad de acortamiento superior y un incremento importante en la actividad ATPasa de la actomiosina, expresando una tasa de fosforilización en las cadenas ligeras de miosina al alza<sup>(51)</sup>. Pues bien, la segunda de las hipótesis arriba enunciadas establece que el desarrollo de HB se origina tras la aparición de modificaciones en las propiedades intrínsecas de la maquinaria contráctil del MLVA inducidas por los mediadores inflamatorios<sup>(51,38-41)</sup>. De acuerdo

con este planteamiento, las anomalías del acoplamiento excitación-contracción subsiguientes ocurren en una célula multicomponente (el MLVA), de notable plasticidad fenotípica y preparada para producir, bajo determinadas condiciones, un conjunto de citocinas, quimioquinas, factores de crecimiento y metabolitos del ácido araquidónico<sup>(5,31,40)</sup>. Esas sustancias ejercerán efectos autocrinos y paracrinos sobre los elementos de la pared bronquial, células y matriz extracelular regulando el desarrollo de la inflamación asmática y la aparición de cam-

bios estructurales locales, incluyendo la hipertrofia e hiperplasia del propio miocito<sup>(5,31,40,41)</sup>.

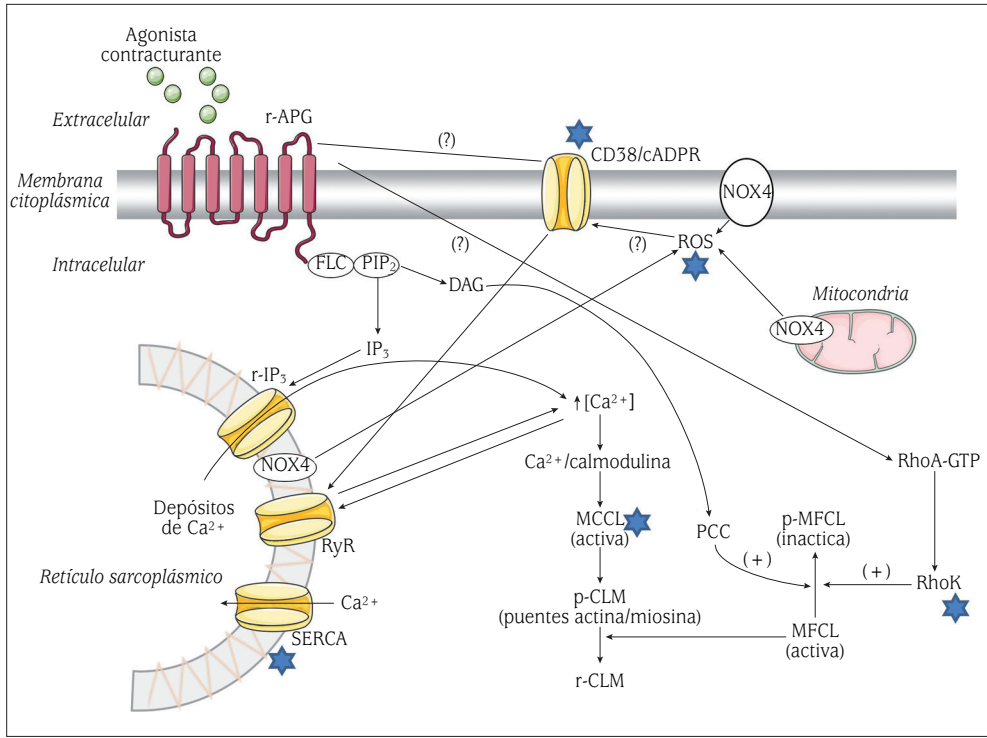
La pregunta clave a responder es de qué modo, en el asma, los mediadores inflamatorios, liberados y no liberados por el MLVA, trastornan la contractilidad intrínseca de este elemento celular e incrementan su sensibilidad y reactividad. La respuesta debe guardar relación con la disponibilidad de la señal intracelular que modula el tono de la misma: la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracitoplásmico ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )<sup>(51,41)</sup>.

En condiciones de reposo, la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  es muy inferior a la del espacio extracelular (1-2 mM vs 150 nM). Esta diferencia facilita su entrada al interior de la célula pero los valores finales se mantienen bastante constantes gracias a una serie de mecanismos homeostáticos: a) intercambio transmembrana  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ; b) expulsión al exterior mediante una bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa; y c) captación en el retículo sarcoplásmico (RS)<sup>(42)</sup>. Sólo cuando la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  llega a superar en 4-10 veces los valores basales, tiene lugar la unión del ión  $\text{Ca}^{2+}$  con su receptor intracelular, la calmodulina<sup>(42)</sup>. Cuatro moles de  $\text{Ca}^{2+}$  se ligan a cada mol de aquella y el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina formado se une a la subunidad catalítica de la miosin cinasa de cadenas ligeras (MCCL), generando un complejo holoenzimático  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina/MCCL que posibilita la transferencia de un grupo fosfato, desde el complejo  $\text{Mg}$ -ATP a las cadenas ligeras de miosina (CLM)<sup>(42)</sup>. Las CLM fosforiladas serán, posteriormente, desfosforiladas por una fosfatasa de CLM (MFCL) de modo que, en principio, la cantidad de CLM fosforilada depende del equilibrio existente entre MCCL y MFCL. La actividad de la MCCL queda inhibida por una proteína-cinasa II dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina que es estimulada por el propio incremento de la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ <sup>(42)</sup>.

El aumento crítico de la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  que acabamos de señalar tiene un doble origen: la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el espacio extracelular a través del sarcolema y la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  a partir de organelas citoplásmicas, fundamentalmente el retículo sarcoplásmico (RS)<sup>(42)</sup>. La importancia

y participación de uno u otro mecanismo varía según sea la naturaleza del estímulo aplicado<sup>(42)</sup>. Así, cuando el miocito se ve expuesto a estímulos eléctricos o a concentraciones elevadas de  $\text{K}^+$  (acoplamiento electromecánico), la despolarización de la membrana celular determina la apertura en ella de un tipo concreto de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  conocidos como canales dependientes de voltaje del tipo L (CDV-L)<sup>(42)</sup>.

Sin embargo, las consecuencia a que da lugar la estimulación del MLVA por los contracturantes “clásicos”, *vgr.*, histamina o metacolina (acoplamiento farmacomecánico) resulta bastante más compleja. En estos casos, en los que los receptores de los agonistas están acoplados a proteína G, la unión ligando/receptor determina la activación de la subunidad  $\alpha$  de dicha proteína G ( $\text{G}\alpha$ )<sup>(41,42)</sup>.  $\text{G}\alpha$  unida a guanosín trifosfato (GTP) activa en la membrana citoplásmica una fosfolipasa C (FLC) capaz de catalizar la hidrólisis del fosfatidil inositol 4,5 bifosfato ( $\text{PIP}_2$ ) y generar la síntesis de dos señales intracelulares adicionales: a) el 1,2 diacilglicerol (DAG) que, a su vez, estimula a una proteína cinasa C (PCC); y b) el inositol 1,4,5 trifosfato ( $\text{IP}_3$ )<sup>(41,42)</sup>. El  $\text{IP}_3$  difunde al citosol para actuar sobre receptores específicos localizados en la membrana del RS. El RS es, con las mitocondrias, el depósito más importante de  $\text{Ca}^{2+}$  en el miocito; allí permanece neutralizado por proteínas (calreticulina y calsecuestrina) que pueden tamponar grandes cantidades del mismo<sup>(41)</sup>. La activación del receptor  $\text{IP}_3$  determina la apertura de canales específicos para el  $\text{Ca}^{2+}$  presentes en esta estructura, y la salida del ion al sarcoplasma a favor del gradiente modificará la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ <sup>(41,42)</sup>. Se ha identificado otro tipo de canal de  $\text{Ca}^{2+}$  en la membrana del RS, sensible a la rianodina (RyR), del que se han clonado al menos tres isoformas y cuya activación depende de la propia  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . La liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales ligados a los RyR produce aumentos importantes, transitorios y localizados en la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  (*sparks* de  $\text{Ca}^{2+}$ )<sup>(41,42)</sup>. Cuando los *sparks* ocurren próximos a la membrana citoplásmica, actúan como reguladores de la conductancia iónica de la misma y la



**FIGURA 7.** Visión general de las vías de señalización implicadas en la contracción del músculo liso de la vía aérea. Los agonistas contracturantes se unen a sus receptores acoplados a proteína G específicos (r-APG) y ello da lugar a la activación de la fosfolipasa C (FLC), que hidroliza el fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>), generando dos señales intracelulares: el 1,2 diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5 trifosfato (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> interactúa con su receptor (r-IP<sub>3</sub>) localizado en la membrana del retículo sarcoplásmico, originándose así la salida de iones de calcio (Ca<sup>2+</sup>) desde dicha organela al citoplasma para formar complejos con la calmodulina. El complejo Ca<sup>2+</sup>/calmodulina constituido activa la miosin cinasa de cadenas ligeras (MCCL) y MCCL fosforila la cadena ligera de miosina reguladora (rCLM) generando p-CLM que finalmente facilita la formación de puentes actina-miosina y la contracción. La p-CLM es desactivada por la acción de la miosin fosfatasa de cadenas ligeras (MFCL). Por su parte, DAG, vía proteína cinasa C (PCC), y la proteína RhoA, ejercen un efecto inhibitorio sobre MFCL. La figura igualmente recoge algunos de los puntos donde los datos experimentales disponibles sugieren que pueden existir anomalías implicadas en la patogenia de la hiperrespuesta bronquial asmática (estrellas) (véase también texto). *CD38/cADPR*: CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa; *NOX4*: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa tipo 4; *ROS*: especies reactivas del oxígeno; *RyR*: receptores sensibles a la rianodina; *SERCA*: isoforma 2 de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico.

agrupación de varios *sparks* simultáneos da lugar a ondas de Ca<sup>2+</sup> que recorren la célula<sup>(41)</sup>. La formación del complejo fármaco/receptor, además, puede incrementar la [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> abriendo los CDV-L directa o indirectamente a través de la despolarización de membrana inducida por la apertura de canales no selectivos de cationes, la inhibición de canales de K<sup>+</sup> de gran conductancia dependientes de Ca<sup>2+</sup> (canales maxi-K) y canales de K<sup>+</sup> voltaje-dependientes,

o la activación de canales de Cl<sup>-</sup> inmersos en el sarcolema del miocito<sup>(41)</sup>. La figura 7 muestra y completa el esquema general de las vías de señalización citadas.

Así las cosas, las posibilidades patogénicas propuestas en torno a la génesis de la HB son múltiples e incluyen<sup>(5,31,41,43)</sup>: a) la existencia de alteraciones en la permeabilidad de la célula muscular; b) la inhibición de los canales maxi-K por proteínas catiónicas; c) cambios en la

disponibilidad de  $IP_3$ ; d) aumento en el MLVA de la proteína RhoA (un interruptor molecular que regula la organización del citoesqueleto de la actina) y mayor sensibilidad al  $Ca^{2+}$  en los elementos contráctiles del músculo, tal y como se ha observado en modelos animales sobre otras patologías del músculo liso (hipertensión, espasmo coronario, trabajo de parto prematuro); e) incrementos de la frecuencia o amplitud de las ondas de  $Ca^{2+}$  liberado desde el RS hacia las regiones del citoplasma próximas a los filamentos de actina-miosina por la activación de los RyR y los receptores a  $IP_3$ ; f) sobreexpresión, ante la presencia de citocinas, de la CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa, un enzima que, al aumentar la sensibilidad al  $Ca^{2+}$  de los RyR del RS, modifica el umbral de la contracción inducida por los agonistas; g) aumento de la expresión de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa tipo 4 que genera especies reactivas de oxígeno afectando la homeostasis del  $Ca^{2+}$  del MLVA y, subsiguientemente, su contractilidad vía CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa; y h) disminución de isoforma 2 de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico, lo que conllevaría a una menor recaptación de  $Ca^{2+}$  por el RS.

En cualquier caso, queda pendiente de aclarar si tales fenómenos son el resultado del proceso inflamatorio o si constituyen peculiaridades intrínsecas del MLVA del individuo asmático.

### **Pérdida de factores que limitan la contractilidad normal del MLVA**

La última de las hipótesis a reseñar focaliza el origen de la HB asmática en la pérdida de algún factor, operativo para el sujeto sano, y con la función de articular y limitar la contractilidad *normal* del MLVA<sup>(42)</sup>. La idea surge al observar que, *in vitro*, el MLVA canino desarrolla fuerza suficiente para cerrar por completo la luz bronquial<sup>(37,42)</sup>. Sin embargo, cuando el animal de laboratorio o el individuo sano quedan expuestos a agonistas contracturantes, a concentraciones suficientes como para activar al máximo el MLVA, la reducción del calibre

bronquial queda limitada y el cierre de la luz no llega a ocurrir<sup>(37,42)</sup>. Pero quizá lo más llamativo es que la inspiración profunda ejerce un potente efecto broncodilatador en el individuo sano, mientras que la inhalación de histamina le provoca un incremento de la frecuencia y profundidad de los suspiros coincidiendo con el inicio del broncoespasmo; la adopción de ese patrón respiratorio parece bloquear dicho broncoespasmo<sup>(37)</sup>. Por el contrario, los sujetos sanos pueden llegar a presentar una HB similar a la del asmático si antes del test de provocación mantienen durante 10-15 minutos y sin cambios, su volumen corriente, ventilación minuto y capacidad residual funcional basales. Ese efecto protector, ejercido por la respiración profunda, no se da en absoluto en el asmático ni en el rinitico con HB y sin asma<sup>(37,42)</sup>.

Así las cosas, el dilatador endógeno que modula la contractilidad del MLVA sería la misma respiración y el estiramiento cíclico que experimenta el músculo de la pared bronquial durante los cambios de volumen pulmonar<sup>(37)</sup>. Para algunos, la tracción radial de la vía aérea que acompaña a la inspiración activaría mecanismos que, vía neural, inhiben la actividad tónica colinérgica, favorecen la broncodilatación no adrenérgica no colinérgica o incluso provocan, a partir de fuentes no neurales, la liberación de sustancias broncodilatadoras tipo óxido nítrico<sup>(42)</sup>. Para otros, el fenómeno es la consecuencia de un efecto directo sobre el MLVA provocado por el mismo estiramiento<sup>(37,42)</sup>. Los defensores de esta variante postulan dos escenarios complementarios.

El primero considera que con cada inspiración, y aún más: con las inspiraciones profundas (suspiros) que a una frecuencia de unas 10 veces por hora ocurren normalmente, tiene lugar un pequeño estiramiento del músculo liso<sup>(45)</sup>. Esos estiramientos mecánicos y cíclicos se transmiten a las cabezas de miosina, provocando su separación de los filamentos de actina mucho más pronto de lo que ocurriría en condiciones isométricas. Al haber menos puentes de actino-miosina, el músculo tenderá a estirarse algo más con la siguiente inspira-

ción y así sucesivamente hasta llegado un momento en el que sólo una pequeña fracción de los puentes de actino-miosina que podrían establecerse lo hacen (“equilibrio perturbado” de la unión de la miosina)<sup>(44)</sup>. La separación prematura de las uniones entre actina y miosina provocada por el estiramiento cíclico reduce el ciclo de trabajo de la miosina y la fuerza activa en una magnitud similar. Como resultado de todo, el músculo permanecerá alargado incluso cuando el estímulo que sobre él se aplique sea supramáximo. Este estado perturbado se caracteriza paralelamente por un ciclado de puentes rápido y una mayor tasa de utilización de ATP por puente establecido o por unidad de fuerza desarrollada<sup>(37,44)</sup>.

Siguiendo el esquema que acabamos de describir, cualquier circunstancia que reduzca la tensión peribronquial (engrosamiento inflamatorio de la lámina reticular, engrosamiento de la adventicia peribronquial, pérdida del retroceso elástico, etc.) afectará a los efectos que el estiramiento cíclico debido a la inspiración producen sobre el músculo y no habrá nada impidiendo la creación de puentes actina-miosina. El MLVA tendrá más rigidez y desarrollará más fuerza cuando sea estimulado<sup>(37,44)</sup>.

La segunda alternativa defiende que el MLVA posee una plasticidad intrínseca en virtud de la cual la organización de su maquinaria contráctil tiende a acomodarse a los cambios de morfología y longitud que el miocito experimenta durante el ciclo respiratorio. Esta plasticidad influye notoriamente en su capacidad de generar fuerza, ya que el músculo optimiza su contractilidad a la longitud a la cual se ve activado (véase antes)<sup>(45,46)</sup>. A longitudes cortas, el músculo es menos extensible y rígido que a longitudes largas. Dicho en otros términos: la rigidez del MLVA está inversamente relacionada con el volumen *end-tidal*. A medida que éste aumenta, la rigidez disminuye, y viceversa. De ese modo, la oscilación dinámica mecánica del músculo reduce, *per se*, su rigidez, fuerza y capacidad de respuesta. El fracaso de esta propiedad, quizás relacionado en el asma con

un aumento en la longitud de los filamentos de actina y un comportamiento del MLVA más elástico que plástico, determinaría una mayor capacidad de contracción y una mayor velocidad de acortamiento<sup>(45,46)</sup>. Finalmente, los cambios de longitud vendrían ocasionados por alguno de los productos de la inflamación que asienta en la vía aérea del asmático y con capacidad para alterar el equilibrio síntesis/degradación (polimerización/despolimerización) de la actina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Irving CG. Pulmonary physiology. En: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC (eds.). Asthma and COPD. Basic mechanisms and clinical management. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 55-69.
2. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009; 71: 489-507.
3. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010; 690: 24-39.
4. Bergeron C, Tulic M, Hamid Q. Airway remodeling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17: e85-93.
5. Ozier A, Allard B, Bara I, Girodet PO, Triantafyllidis T, Marthan R, et al. The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology. *J Allergy (Cairo)*. 2011; 2011: 742710; doi:10.1155/2011/742710.
6. Kaminsky DA, Irvin CG. Lung function in asthma. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven: Asthma; 1997. p. 1277-99.
7. Sala Llinas E, Rodríguez Roisín E. Intercambio pulmonar de gases en el asma aguda. En: Plaza V, Rodrigo GJ (eds.). Asma aguda. Madrid: Ergon; 2007. p. 59-79.
8. Lange P. Persistent airway obstruction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 1-2.
9. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Gense G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
10. Peat J, Woolcock A, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis*. 1987;70: 171-9.
11. Cibella F, Cuttitta G, Bellia V, Bucchieri S, D'Anna S, Guarrera D, et al. Lung function decline in bronchial asthma. *Chest*. 2002; 122: 1944-8.

12. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 44-52.
13. Burgel PR, de Blic J, Delacourt C, Devillier P, Didier A, Dubus JC, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev*. 2009; 18: 80-95.
14. Bossé Y, Reisenfeld EP, Paré PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 437-62.
15. Saetta M, di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 138-43.
16. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegel RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 44-51.
17. Dolhnikoff M, da Silva LFF, de Araujo BB, Gomes HAP, Ferneztian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1090-7.
18. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 1016-23.
19. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 447-52.
20. Ohru T, Sekizawa K, Yanai M, Morikawa M, Jin Y, Sasaki H, et al. Partitioning of pulmonary responses to inhaled methacholine in subjects with asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 1501-5.
21. van der Wiel E, ten Hacken NHT, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction and clinical features of asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 646-57.
22. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, et al. Assessing and accessing the small airways: implications for asthma management. *Pul Pharmacol Ther* 2013; 26: 172-9.
23. Irvin CG, Bates JHT. Physiologic dysfunction of the asthmatic lung. What's going on down there, anyway? *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 306-11.
24. Bourdin A, Pagamin F, Prefaut C, Kieseler D, Godard P, Cahnez P. Nitrogen washout sole in poorly controlled asthma. *Allergy*. 2006; 61: 85-9.
25. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, Guijon OL, Aledia AS, Galant SP, et al. Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories. *Respir Res*. 2010; 11: 47.
26. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1505-10.
27. Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 50-6.
28. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003; 123 (Suppl): S411-S6.
29. Pascoe CD, Wang L, Syyong HT, Paré PD. A brief history of airway smooth muscle's role in airway hyperresponsiveness. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 768982; doi: 10.1155/2012/768982.
30. Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J*. 1989; 2: 267-74.
31. Perpiñá Tordera M. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. En: Plaza Moral V (ed.). *Inflamometría en asma, EPOC y rinitis*. Barcelona: Viguera; 2012. p. 73-97.
32. Gunst SJ, Panettieri RA, Paré PD, Mitzner W. Point: Counterpoint: alterations in airway smooth muscle phenotype do/do not cause airway hyperresponsiveness in asthma. *J Appl Physiol* 2012; 113: 837-9.
33. Bossé Y, Chapman DG, Paré PD, King GC, Cheryl M, Salome CM. A 'good' muscle in a 'bad' environment: The importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 269-75.
34. Wang L, McParland DE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways. Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*. 2003; 123: 356S-2S.
35. Bossé Y, Chin LY, Paré PD, Seow CY. Adaptation of airway smooth muscle to basal tone: relevance to airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 40: 13-8.
36. Bossé Y, Sobieszek, Paré PD, Seow CY. Length adaptation of airway smooth muscle. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 62-7.
37. Ann S, Bai TR, Bates JHT, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29: 834-60.

38. Meurs H, Gossens R, Zaagsma J. Airway hyperresponsiveness in asthma: lessons from in vitro model systems and animal models. *Eur Respir J*. 2008; 32: 487-502.
39. Bossé Y. Asthmatic airways hyperresponsiveness: the ants in the tree. *Trends Mol Med*. 2012; 18: 627-33.
40. Wright DB, Triantafyllidis T, Siddiqui S, Pascoe CD, Ojo O, Johnson JR, et al. Functional phenotype of airway myocytes from asthmatic airways. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26: 95-104.
41. Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 2013: 185971.
42. Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Hiperrespuesta bronquial. Concepto y mecanismos patogénicos. En: Pino García JM, García Río F, Perpiñá Tordera M (eds.). *Estudio de la función respiratoria*. Madrid: Sanitaria 2000; 2007.
43. Jude JA, Dileepan M, Panettieri RA, Walseth TF, Kannann MS. Altered CD38/cyclic ADP-ribose signaling contributes to asthmatic phenotype. *J Allergy (Cairo)*. 2012; 2012: 289468; doi:10.1155/2012/289468.
44. Fredberg JJ. Bronchospasm and its biophysical basis in airway smooth muscle. *Respir Res*. 2004; 5: 1.
45. Solway J, Bellam S, Dowell M, Camoretti-Mercado B, Dulin N, Fernandes D, et al. Actin dynamics. A potential integrator of smooth muscle (dys-)function and contractile apparatus gene expression in asthma. *Chest*. 2003; 123: 292S-398S.
46. Lavoie TL, Dowell ML, Lakser OJ, Gerthoffer WT, Fredberg JJ, Seow CY, et al. Disrupting actin-myosin-actin connectivity in airway smooth muscle as a treatment for asthma? *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 295-300.

# ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN EL ASMA

Juan Fernández-Lahera Martínez, David Romero Ribate,  
Carlos Villasante Fernández-Montes

## HISTORIA CLÍNICA

### Antecedentes familiares

Es conocida la existencia de una base hereditaria en el asma en la que están implicados múltiples genes. Si hay antecedentes de asma entre los familiares de primer grado del paciente, el riesgo relativo de padecer la enfermedad aumenta. Por ello, es importante interrogarle sobre antecedentes en la familia de asma, alergias, dermatitis atópica o rinoconjuntivitis estacional. En adultos hay que preguntar si tuvieron asma en la infancia<sup>(1)</sup>.

### Factores desencadenantes

Los factores desencadenantes favorecen el desarrollo y el empeoramiento de los síntomas en el paciente asmático. El más frecuente es la infección viral (Rhinovirus, Influenza, virus respiratorio sincitial). Otros son el tabaco, inhalación de humos, exposición a sensibilizantes ocupacionales, cambios meteorológicos (humedad, frío), ejercicio físico, emociones intensas, alérgenos alimentarios, menstruación, embarazo, reflujo gastroesofágico y algunos fármacos (p. ej., AINEs o betabloqueantes).

### Manifestaciones clínicas

La triada clásica del asma incluye tos, sibilancias y disnea, aunque existe mucha variabilidad en la semiología.

- **Tos:** generalmente no productiva, episódica, puede empeorar por la noche y, a veces, cursa como tos crónica (persiste más de tres semanas, sin causa aparente).
- **Disnea:** se manifiesta al realizar esfuerzos, pudiéndose asociar a sensación de opresión torácica y es especialmente llamativa

en las crisis asmáticas, observándose además, aumento del trabajo respiratorio, espiración alargada con labios semicerrados y pronunciación de frases entrecortadas.

- **Sibilancias:** son debidas a la broncoconstricción y, cuando se acentúan, puede haber autoescucha de pitos, preferentemente nocturnos. Como síntoma aislado, es el que tiene mayor sensibilidad.
- **Dolor torácico:** se percibe como sensación de opresión torácica pero sin características isquémicas ni cortejo vegetativo.
- **Expectoración:** aunque no es muy frecuente, algunos enfermos tienen importante producción mucosa, filante o con formación de característicos tapones mucosos.

Son frecuentes los síntomas nasales como congestión nasal, rinorrea, prurito nasal o estornudos en salvas.

Lo característico de la semiología asmática es su variabilidad temporal, empeora más durante la noche o al inicio del día y tras horas o días puede resolverse espontáneamente o con el tratamiento<sup>(2)</sup>. Pueden aparecer todos los síntomas o solo algunos y, con frecuencia, se relacionan con algún desencadenante (ejercicio, frío, alérgeno, infecciones, etc.). Sístek et al estudiaron el valor predictivo positivo y negativo de los síntomas de asma. Dicho valor aumenta cuando se combinan varios síntomas<sup>(3)</sup> (Tabla 1).

### Exploración física

En la auscultación pulmonar se aprecian sibilancias, generalmente en espiración aunque, durante las crisis, también aparecen en inspiración. Son el signo más característico del asma. En crisis muy severas puede haber

TABLA 1. Valor diagnóstico de los síntomas en el asma

Síntomas	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Sibilancias	74,7	87,3	12,4	99,3
Sibilancias con disnea	65,2	95,1	23,9	99,1
Opresión torácica	49,3	86,4	8	98,6
Disnea en reposo	47,1	94,9	18	98,7
Disnea con el ejercicio	69,3	75,7	6,4	99
Disnea nocturna	46,2	96	21,5	98,7
Tos nocturna	49,3	72,3	4,1	98,4
Tos crónica	21,5	95,2	9,6	98,1
Expectoración crónica	22,7	93,3	7,5	98,1

*S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. (Modificado de Sistek y cols.).*

silencio auscultatorio. Si hay secreciones también podrían escucharse roncus que pueden desaparecer por movilización de las mismas con la tos. Las crisis asmáticas cursan con taquipnea, taquicardia, tiraje por la utilización de músculos accesorios, espiración prolongada y, a veces, el paciente adquiere la típica posición semisentada o en trípode.

A nivel extrapulmonar, se debe explorar la cavidad nasal para descartar la presencia de pólipos o rinitis. También es necesaria la exploración cutánea porque puede cursar con dermatitis atópica en forma de eccemas o placas de liquen en diferentes localizaciones como fosa poplítea, flexuras, cuello o tobillos. Dado el carácter variable de la enfermedad, la exploración física puede ser desde muy florida a normal.

## PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

### Curva flujo-volumen

La espirometría sigue siendo la piedra angular sobre la que se basa el diagnóstico y seguimiento del asma, siendo una prueba imprescindible, que todavía no ha podido ser sustituida por otra.

Los resultados de la espirometría tienen utilidad fundamental en el diagnóstico y se-

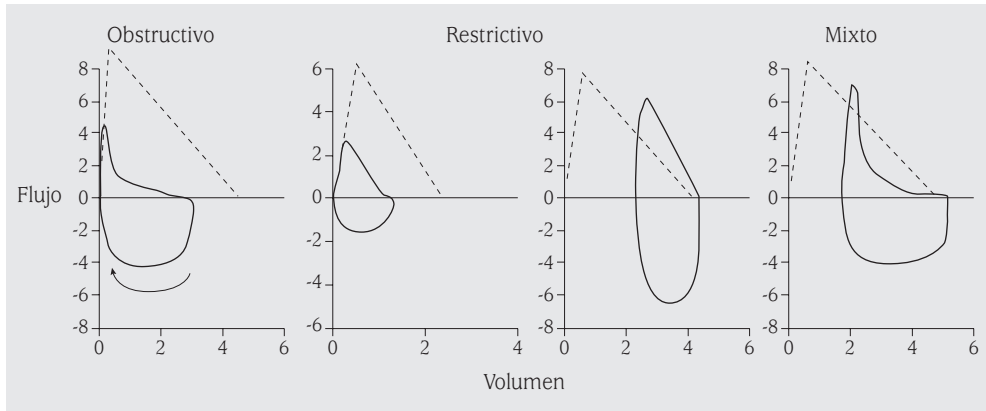
guimiento del asma, así como para valorar la gravedad y la progresión en el tiempo de las alteraciones ventilatorias.

En el caso de los pacientes con asma, el patrón más característico que podemos encontrar es el de un patrón obstructivo con un descenso del FEV<sub>1</sub> y del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC (inferior al 0,7), con una CVF normal o, incluso, elevada, si bien este hallazgo no es constante y podemos encontrar patrones dentro de la normalidad en los períodos intercrisis. En los trastornos obstructivos, la curva flujo-volumen típicamente muestra una morfología cóncava. El cambio más precoz generalmente asociado a la obstrucción de la pequeña vía aérea es el enlentecimiento en la porción terminal del espirograma, que se traduce cuantitativamente en una mayor reducción de los flujos instantáneos y mesoespiratorios (FEF<sub>25-75%</sub>). No obstante, estas alteraciones no son específicas de las enfermedades de la pequeña vía aérea.

En la figura 1 podemos apreciar los diferentes patrones patológicos en los resultados de la espirometría.

### Test broncodilatador

La prueba broncodilatadora refleja la existencia de reversibilidad bronquial. Se considera una prueba broncodilatadora positiva si



**FIGURA 1.** Patrones patológicos en la curva de flujo-volumen. (Tomada de L. Puente Maestu y J. García De Pedro).

el incremento del FEV<sub>1</sub> o de la FVC es mayor de 200 ml y superior al 12 % con respecto al previo tras la inhalación de un  $\beta_2$  agonista de acción corta o bien tras el tratamiento durante 2 semanas con corticoides orales (40 mg/día de prednisona) o hasta 8 semanas con corticoides inhalados.

Un patrón obstructivo con un test de broncodilatador positivo, en el contexto de una clínica compatible es diagnóstico de asma si no se demuestra otra alternativa etiológica como en algunos casos de EPOC (fenotipo EPOC-asma). Si el test es negativo no descarta el diagnóstico, necesiéndose realizar otras pruebas.

### **Peak flow o flujo pico máximo (FEM)**

Su papel, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del asma, es importante, aunque se debe recordar siempre que no se trata de una prueba que pueda sustituir en ningún caso a la espirometría.

En una curva flujo-volumen, obtenida mediante espirometro, equivale al vértice superior de la curva espirométrica y expresa el estado de las vías respiratorias de calibre grande, no las de pequeño calibre. Una variación en los valores del FEM mayor del 20 % es indicador de variabilidad y sugerente de asma.

A la hora de utilizar valores de referencia, los de elección son los que se comparan con los obtenidos en el paciente en fase estable.

En caso de no disponer de ellos, se compara con valores de referencia poblacionales. En el caso de España los más utilizados son los de Cobos, Reverté y Liñán<sup>(4)</sup> o Gregg y Nunn<sup>(5)</sup>.

Existe una buena correlación entre FEM y FEV<sub>1</sub> (alrededor de  $r: 0,8$ ). No obstante, el FEM es menos sensible al cambio, de tal modo que se ha observado, en ocasiones, cómo el FEV<sub>1</sub> desciende con más precocidad que el FEM al inicio de una crisis.

### **Test de provocación bronquial**

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) permiten verificar la presencia o ausencia de HRB. Se clasifican según el estímulo utilizado, en específicas (alérgenos o agentes ocupacionales) e inespecíficas (agentes farmacológicos o estímulos físicos). Nos centraremos en la provocación bronquial inespecífica, debido a la limitación de extensión del capítulo y su uso habitual en la práctica clínica.

En la tabla 2 se resumen los principales agentes utilizados para las PPB. Los métodos directos incluyen los fármacos que actúan directamente sobre las células efectoras, fundamentalmente el músculo liso bronquial, mientras que los estímulos indirectos actúan sobre células capaces de liberar mediadores que provocan broncoconstricción.

Aunque es característica del asma, la hiperrespuesta bronquial (HRB) puede obser-

**TABLA 2. Diferentes estímulos utilizados en las pruebas de provocación bronquial**

**1. Métodos directos**

- Metacolina
- Histamina
- Manitol
- Prostaglandinas

**2. Métodos indirectos**

2.1. Estímulo físico:

- Ejercicio físico
- Respiración voluntaria isocapnica simple

2.2. Estímulo farmacológico:

- Adenosina monofosfato (AMP)
- Propranolol
- Quininas
- Factor activador de plaquetas
- Ozono
- Aspirina
- Alérgenos

*Modificado de Cisneros y cols.*

varse en diferentes procesos, incluso en un 10 % de sujetos no asmáticos ni atópicos.

La interpretación se lleva a cabo relacionando la intensidad del estímulo y la respuesta observada mediante la construcción de una curva dosis-respuesta (CDR). La respuesta broncoconstrictora se mide generalmente con la PD20 (o PC20), que expresa la dosis (o concentración) de fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV1 del 20 %. Se considera una prueba negativa cuando la PC20 > 16 mg/ml. Este punto de corte nos permite discriminar entre la presencia o ausencia de HRB en el sujeto, pero la PD20 no siempre resulta ser el parámetro más adecuado para valorar la gravedad del asma, pues no mide la intensidad de la respuesta y mantiene una relación imprecisa con la expresión clínica<sup>(6)</sup>. En el caso de la prueba con manitol se calcula el PD15 (dosis que provoca un descenso del 15 % del FEV<sub>1</sub>).

Los asmáticos presentan una PD20 con una concentración menor de 8 mg/dl, mientras en muchos no asmáticos la concentración necesaria es mayor de 16 mg/dl. Entre estos dos niveles es difícil diferenciar entre asmáticos y no asmáticos.

La provocación bronquial inespecífica posee un elevado valor predictivo negativo, lo que significa que resulta más útil para descartar el diagnóstico de asma que para confirmarlo siendo, por tanto, su indicación principal el excluir asma cuando existe sospecha clínica y la espirometría es normal. También puede alcanzar una elevada rentabilidad en su confirmación si se acompaña de una alta sospecha clínica: podemos considerar que, en presencia de síntomas sugerentes, una PC20 < 1 mg/ml (considerada un grado de HRB moderada) alcanza una especificidad y un VPP cercano al 100 %.

Algunos estudios han sugerido la utilidad de la hiperrespuesta bronquial como guía para adecuar el tratamiento en el seguimiento del asma<sup>(7)</sup>.

**MEDIDA DE LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA**

**Espujo inducido**

A partir de la década de 1990, se comienza a desarrollar esta técnica, en la que se obtiene una muestra de espujo mediante la inhalación de suero salino hipertónico.

Se ha constatado que la muestra obtenida tiene buena correlación con las obtenidas mediante lavado broncoalveolar y se ha integrado como una prueba a realizar en determinados casos<sup>(8)</sup>.

Su aplicación, sin embargo, todavía es limitada, debido principalmente a que su realización es laboriosa y precisa de una importante preparación del técnico y su estudio posterior no está mecanizado, siendo necesario un recuento manual.

A lo largo de los años se ha conseguido una estandarización de la técnica, y se ha comprobado en diferentes estudios que existen dife-

rencias entre sujetos sanos, pacientes con otras enfermedades respiratorias y asmáticas, y que el número de eosinófilos en esputo se incrementa en los enfermos en peor situación clínica<sup>(9,10)</sup>.

Existen trabajos en los que se propone un posible papel como guía para ajuste de tratamiento, con menor dosis de corticoides acumulada y menor tasa de hospitalizaciones<sup>(9,11)</sup>. También se conocen propuestas de fenotipado como se exponen más adelante.

### **Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)**

El óxido nítrico es un radical libre endógeno presente en la vía aérea. La FeNO refleja la inflamación eosinofílica de la vía aérea, aunque no existe suficiente consenso en cuanto a su relación con el número de eosinófilos en esputo<sup>(12)</sup>. La forma en la que el componente alveolar y el componente bronquial contribuyen en la FeNO se explica por el llamado modelo bicompartimental<sup>(13)</sup>.

La liberación de NO en cada punto de la vía aérea sería proporcional a la diferencia de concentración del gas entre la pared y luz bronquial, siguiendo la ley de Fick.

Con el objeto de estandarizar el procedimiento de obtención de FeNO, se publicó en el año 2005 un documento conjunto por parte de la ATS y la ERS<sup>(14)</sup>.

Habitualmente se utilizan equipos de quimioluminiscencia para la detección de la partícula, si bien en los últimos años han aparecido en el mercado equipos portátiles que permiten la medición de FeNO ambulatorio y en el domicilio del paciente, que funcionan con un sensor electroquímico.

Debemos tener en cuenta que existen diversos factores que pueden influir en el resultado de la prueba: ejercicio físico previo, ciertos alimentos, consumo de tabaco, o algunos medicamentos, incluyendo el tratamiento con corticoides<sup>(15)</sup>.

El estudio en población española de Calaf N y cols. estableció que una concentración de FeNO inferior a 20 ppb se encuentra dentro del margen de referencia<sup>(16)</sup>. Habitualmente se consideran como patológicos niveles por

encima de 25-30 ppb en los sensores por quimioluminiscencia y mayores de 35 ppb en los electroquímicos. Valores de FeNO alto (> 50 ppb) indican que es muy probable la presencia de inflamación eosinofílica de las vías aéreas y una posible buena respuesta a corticoides.

Existen varios estudios que intentaron establecer valores de FeNO según los cuales realizar el control y monitorización del tratamiento de un paciente asmático<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, no existe una relación estandarizada entre los valores de FeNO y la actitud terapéutica a tomar que se pueda utilizar hoy día en la práctica clínica de forma sistemática. Aun así, resulta muy útil unida a otras herramientas más convencionales, especialmente en pacientes mal controlados.

Inicialmente, se consideró que la FeNO se producía en las vías aéreas de mayor calibre. Sin embargo, esta concepción se ha modificado parcialmente al comprobar que, tanto los alvéolos como las vías aéreas de conducción tienen capacidad de producir NO. La medición de FeNO en exhalaciones a diferentes flujos constantes permite distinguir entre el NO originado en las vías respiratorias centrales y el procedente de las vías aéreas pequeñas<sup>(18)</sup>.

Existen indicios de que algunos grupos concretos de enfermos con asma podrían tener niveles elevados en la concentración alveolar de NO (Calv, NO), por ejemplo, se ha descrito que la Calv, NO es superior en los asmáticos con síntomas nocturnos que en los asmáticos sin clínica nocturna o en los controles<sup>(19)</sup>.

### **Otros biomarcadores**

Existe un creciente interés en el estudio de biomarcadores en el aire exhalado que ayuden a caracterizar mejor los fenotipos de la enfermedad y permitan monitorizar el curso y la respuesta terapéutica. Estos biomarcadores son reflejo de la inflamación, principalmente derivados de procesos de estrés oxidativo y/o de fenómenos de remodelado. La complejidad de la base patogénica del asma hace suponer que disponer de un solo biomarcador (como en el caso de la troponina para el infarto de

miocardio) sea insuficiente para abarcar su heterogeneidad y precisemos un panel de biomarcadores.

El marcador más estudiado ha sido el pH, evidenciándose en algunos estudios valores más bajos en los pacientes asmáticos que en la población general<sup>(20)</sup>. En algunos casos incluso se ha llegado a observar una relación entre un pH más bajo con valores menores de FEV<sub>1</sub><sup>(21)</sup>. También se han relacionado descensos en el pH con peor control del asma eosinofílica, similar al significado del FeNO elevado<sup>(22)</sup>.

Algunas proteínas que también se han encontrado en el condensado exhalado de asmáticos y que son marcadores de estrés oxidativo son cisteinil leucotrieno (sobre todo en asma inducida por AINE), leucotrieno B<sub>4</sub>, 8-isoprostano (principalmente, en asma inducida por ejercicio), endotelina-1, interleucinas 6 y 8 (IL6, IL8) y factor de necrosis tumoral alfa. Además, se han aislado otras proteínas no inflamatorias como actina, citoqueratina, albúmina y hemoglobina. Otros componentes estudiados en el condensado exhalado son peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), CO exhalado y etano. Todavía no existe una completa estandarización en el manejo de las muestras y su interpretación<sup>(23)</sup>.

También están en estudio otras proteínas cuya elevación se podría atribuir a un componente sistémico en la enfermedad, como la proteína catiónica del eosinófilo o la periostina (derivada de IL-13) en plasma y la bromotirosina, N-metilhistamina, leucotrienos E<sub>4</sub> o F<sub>2</sub> isoprostanos en orina<sup>(23,24)</sup>.

## OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

### Análisis de sangre

En algunos asmáticos están elevados los eosinófilos y, en caso de disnea con mala respuesta al tratamiento, podría existir anemia.

### Pruebas de imagen

La radiografía del tórax suele ser normal pero se recomienda realizar para descartar otras patologías asociadas. Los hallazgos más

frecuentes son hiperinsuflación pulmonar, engrosamiento de las paredes bronquiales y aumento leve de la vascularización. La radiografía de senos paranasales está indicada cuando existen síntomas rinosinuales. Con la TAC del tórax se pueden encontrar anomalías asociadas como bronquiectasias, bronquiolitis, alteraciones vasculares o compromiso de la vía aérea central. Las guías actuales recomiendan su realización en los casos de asma de difícil control.

### Lavado broncoalveolar y biopsia bronquial

Su realización queda limitada al campo de la investigación y a casos específicos de pacientes con diagnóstico previo de asma de difícil control en los que se sospechen comorbilidades o enfermedades respiratorias alternativas.

## PRUEBAS DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

En pacientes con asma persistente se recomienda evaluar la existencia de posibles alérgenos implicados en su patogenia.

### Estudio alergológico *in vivo*: pruebas cutáneas o *prick test*

Es la prueba inicial de aproximación. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) desencadenada por los aeroalergenos. Se administran en la epidermis de los antebrazos extractos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*), epitelios de animales (perro, gato), cucarachas (*Blattella orientalis*, *Blattella germanica*), pólenes (ciprés, plátano de sombra, olivo, mezcla de gramíneas, artemisia, perietaria, salsola) y hongos (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*). La prueba es positiva cuando se forma una pápula de más de 3 mm de diámetro. Esta prueba tienen alta sensibilidad, alto valor predictivo y muestra buena correlación con otras pruebas diagnósticas *in vitro* o de provocación. Además, es rápida, bastante segura y barata. No obstante, los resultados pueden estar influenciados por variables como edad, variacio-

nes estacionales, dermatografismo, fármacos y reactividad cruzada entre alérgenos<sup>(25)</sup>.

### Estudio alergológico *in vitro*

- **Ig E total:** se determina mediante ensayo inmunoquímico. Su valor puede estar elevado, además de en enfermedades alérgicas, en parasitosis, infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplasias o inmunodeficiencias. Por tanto, es poco específica.
- **Ig E específicas:** la medición de la IgE específica es menos sensible que los test cutáneos pero más específica, también más cara, más segura y no interfiere la toma de fármacos. La elección de los alérgenos a testar tiene que estar basada en la historia clínica, ya que su determinación indiscriminada disminuye su valor diagnóstico o pronóstico. Algunos individuos, aunque tengan elevados sus valores, pueden estar asintomáticos. Están especialmente indicadas en pacientes con eccema o con dermatografismo<sup>(26)</sup>.

Como conclusión, ambas pruebas determinan la existencia de sensibilización a los alérgenos, pero no predicen su trascendencia clínica y, por tanto, se necesita realizar una exhaustiva anamnesis.

## NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

### Evaluación de la pequeña vía aérea en asma grave

El estudio de la pequeña vía aérea (VAP) en el asma ha presentado un interés creciente en los últimos años, debido a la evidencia de su contribución a la resistencia total de las vías respiratorias<sup>(27,28)</sup>.

Sabemos que, en el asma, independientemente de su gravedad, existe inflamación, obstrucción y remodelado que afecta a todo el tracto respiratorio<sup>(29)</sup> y que el volumen total y la superficie combinada de la VAP es mucho mayor que el volumen y la superficie de las vías aéreas centrales<sup>(30)</sup>.

Una nueva prueba que nos puede indicar la existencia de inflamación en la vía aérea

distal es el cálculo del componente alveolar en la fracción exhalada de óxido nítrico, que se comenta en dicho apartado de este capítulo.

Se han desarrollado dos técnicas que aportan información sustancial acerca de la posible alteración de la VAP, que analizamos a continuación:

### Oscilometría de impulsos

La determinación de la resistencia del sistema respiratorio mediante la técnica de oscilación forzada (u oscilometría de impulsos) constituye una técnica que está ganando cada vez más aceptación<sup>(31)</sup>. Resumidamente, este procedimiento consiste en aplicar presiones en la boca de un sujeto, mediante un generador de impulsos, mientras respira a través de una boquilla.

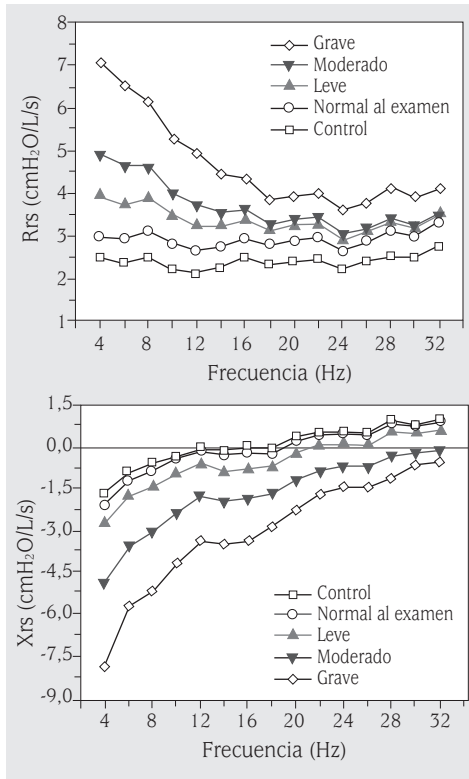
Mientras el paciente respira a través del equipo, se mide la presión y flujo en la boca, y se registra cada frecuencia, lo que permite determinar la impedancia respiratoria (Z) del sujeto, que corresponde a la suma de todas las fuerzas que se oponen a los impulsos de presión (oscilaciones) y consta de dos componentes: la resistencia (R) y la reactancia (X).

La diferencia entre la resistencia de baja y de alta frecuencia ( $R [5 \text{ Hz}] - R [20 \text{ Hz}]$ ) corresponde a la resistencia de las vías aéreas periféricas ( $R_p$ ). En un sujeto normal no existe dependencia de la frecuencia de la resistencia. Por el contrario, la dependencia de la frecuencia de la resistencia, pone de manifiesto la existencia de una obstrucción de la VAP.

Además de su utilidad para la detección específica de la obstrucción de la VAP, la técnica de la oscilación por impulsos permite diferenciar niveles de gravedad del asma<sup>(32)</sup> (Fig. 2) y resulta muy sensible al efecto de los broncodilatadores, tanto en adultos como en niños de muy corta edad<sup>(33)</sup>.

### Lavado de nitrógeno

Se ha descrito que los enfermos con un mal control del asma, atribuido a una mayor actividad inflamatoria en las vías aéreas distales, tienen un aumento del volumen de cierre y de



**FIGURA 2.** Comportamiento de la resistencia (Rrs) y de la reactancia del sistema respiratorio (Xrs) durante una prueba de oscilación forzada en función de los niveles de gravedad del asma. (Tomado de Cavalcanti y cols.).

la pendiente de la fase III de la curva del lavado del nitrógeno<sup>(34)</sup>.

Más recientemente, se ha desarrollado un nuevo método de lavado del nitrógeno por respiración múltiple, que permite determinar dos parámetros: el índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva (*Scond*) y el índice de heterogeneidad de la ventilación acinar (*Sacin*).

Aunque la información disponible todavía es limitada, estos dos parámetros resultan muy sensibles en la detección del efecto de intervenciones terapéuticas dirigidas al territorio que representan. En concreto, la existencia de un *Sacin* alterado permite identificar a asmáticos que responden mejor a corticoides inhalados en partículas ultrafinas, que actúan de forma más selectiva sobre la VAP<sup>(35)</sup>.

**TABLA 3.** Comparación de la precisión en el diagnóstico entre diferentes técnicas

Técnica	Pacientes correctamente identificados
Nariz electrónica	96 %
FeNO	98,5 %
Espirometría	96 %
Nariz electrónica + FeNO	99,1 %
Nariz electrónica + espirometría	99,1 %
FeNO + espirometría	98,5 %

*Precisión en el diagnóstico de asma comparando técnicas de forma individual y combinada, incluyendo la nariz electrónica. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. (Modificado de Montuschi y cols.).*

### Nariz electrónica

Se trata de una técnica no invasiva encaminada al estudio de los compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aire exhalado mediante una micromatriz de nanosensores, en base a su capacidad odorífera.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento son esperanzadores, habiendo demostrado una buena capacidad en el diagnóstico correcto de los pacientes asmáticos, incluso del patrón celular predominante y de su grado de control<sup>(36)</sup>.

También permitiría discriminar entre pacientes EPOC y asmáticos (con o sin reversibilidad en la obstrucción)<sup>(37)</sup>.

Cabría destacar el estudio de Montuschi y cols., en el que se objetivaron excelentes resultados en el diagnóstico de pacientes con asma leve mediante la combinación de diferentes técnicas, incluyendo la nariz electrónica<sup>(38)</sup> (Tabla 3).

De modo semejante al condensado de aire exhalado, la falta todavía de una adecuada estandarización y problemas metodológicos, entre otros, hacen que todavía no sea una técnica aplicable en la práctica habitual actualmente.

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Definimos el asma como una *enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias*,

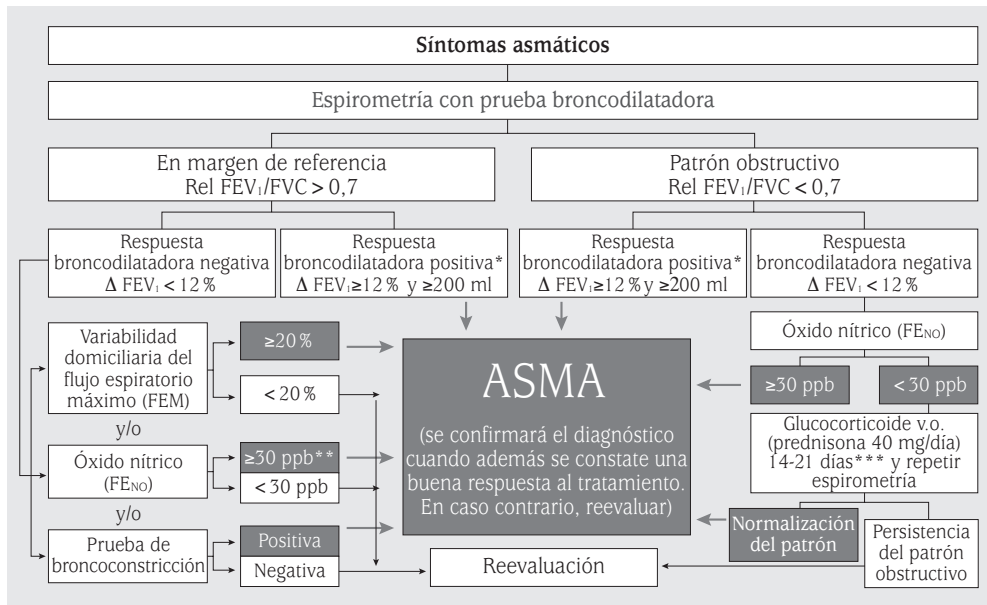


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico del asma. Guía GEMA 2009.

en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Por lo tanto, debemos tener en cuenta que, ante un paciente con sospecha clínica de asma, es necesario tratar de obtener unas pruebas funcionales respiratorias que sean compatibles para poder confirmar el diagnóstico. En la figura 3 podemos observar el algoritmo diagnóstico de la guía española para el manejo del asma (GEMA) 2009, en donde las pruebas de función respiratoria (PFR), especialmente la espirometría, son la piedra angular de la misma<sup>(39)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ausencia de especificidad, tanto de los síntomas como de las pruebas diagnósticas, dificulta a veces realizar el diagnóstico. En la tabla 4, se resumen las principales entidades que nos plantean el diagnóstico diferencial y en la tabla 5, las diferencias entre asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Como indican algunos estudios, la complejidad del diagnóstico hace que, en ocasiones, esta enfermedad esté infradiagnosticada y, en otras, supradiagnosticada. Esto puede ser debido a que el paciente no consulte o infraestime sus síntomas o a la hora de realizar el diagnóstico, se atribuyan los síntomas a otros procesos (gripe, bronquitis, tabaquismo, etc.), no se realicen pruebas objetivas de función pulmonar, no se contemplen otros diagnósticos diferenciales o no se compruebe si existe una buena respuesta al tratamiento<sup>(40,41)</sup>.

### FENOTIPOS ASMÁTICOS

El asma es un trastorno crónico cuya expresión clínica es muy heterogénea por la interacción de caracteres genéticos y ambientales y por la variabilidad de respuesta a los tratamientos. Por este motivo es probable que se trate de un síndrome más que de una enfermedad<sup>(42)</sup>. En los últimos años se ha hecho un esfuerzo en diferenciar distintos fenotipos en base a características inflamatorias, clínicas, función pulmonar, radiológicas, desencadenantes, respuesta al tratamiento y pronóstico. El fenotipo se define por las propiedades visibles de un organismo

**TABLA 4. Diagnóstico diferencial del asma**

**Enfermedades que cursan con obstrucción bronquial**

- Localizadas
  - Tumor endobronquial
  - Obstrucciones traqueales (tumores, anillos traqueales)
  - Traqueobroncomalacia
  - Inhalación de cuerpos extraños
- Difusas
  - EPOC
  - Bronquiectasias
  - Fibrosis quística
  - Bronquiolitis obstructivas
  - Aspergilosis broncopulmonar alérgica
  - Síndromes eosinofílicos pulmonares
  - Otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas

**Enfermedades que cursan sin obstrucción bronquial**

- Reflujo gastroesofágico
- Disfunción de las cuerdas vocales
- Síndrome de hiperventilación
- Bronquitis eosinófila
- Disneas funcionales
- Embolismo pulmonar
- Insuficiencia cardiaca congestiva

que son consecuencia de la interacción del genotipo y los factores ambientales. Todavía no se conoce en profundidad la relación de estos fenotipos con los más de 100 genes (genotipo) implicados en el desarrollo de la enfermedad.

A continuación se expone una breve revisión sobre diferentes fenotipos asmáticos<sup>(43-45)</sup> (Tabla 6).

**Fenotipos inflamatorios**

- *Eosinofílico*: caracterizado por la elevación de los eosinófilos en el esputo o en las biopsias bronquiales (eosinófilos > 3 % y neutrófilos < 61 %). Es frecuente la ato-

pía. No se asocia con el tabaquismo. Se correlaciona con el óxido nítrico exhalado. Son frecuentes las exacerbaciones pero la respuesta a los corticoides y el pronóstico suelen ser buenos.

- *Neutrofílico*: no se asocia con la atopia pero sí con el tabaquismo, infecciones, irritantes y factores ocupacionales. El porcentaje celular es eosinófilos < 3 % y neutrófilos > 61 %. Es más frecuente en mujeres obesas. Tiene menor número de exacerbaciones que el eosinofílico pero la respuesta al tratamiento y el pronóstico son peores<sup>(46)</sup>.
- *Paucigranulocítico*: no hay predominio celular. Frecuente en el asma intermitente o bien controlada. Tiene buen pronóstico. Se deben considerar diagnósticos alternativos.

**Fenotipos relacionados con el tipo de desencadenante**

- *Alérgico*: es el tipo de asma más frecuente, producido por aeroalergenos mediados por IgE. Tiene componente familiar y suele debutar en la infancia con predominio masculino. Se puede acompañar de rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. En contraposición, el *asma no alérgica* no tiene sensibilización a neuroalergenos, predomina en mujeres de edad adulta y se caracteriza por mayor gravedad, presencia de sinusitis, poliposis nasal, intolerancia a AINE y un curso clínico más desfavorable.
- *Asma ocupacional*: provocada por inhalación de agentes químicos u orgánicos inhalados en el trabajo. La patogenia puede ser inmunológica (reacción de hipersensibilidad por IgE) o no inmunológica (exposición a altas concentraciones de agentes irritantes).
- *Asociada al tabaquismo*: favorece las exacerbaciones y un mayor deterioro de la función pulmonar. Responden peor a los corticoides aunque se ha descrito un posible mayor efecto de los antileucotrienos y/o anticolinérgicos.
- *Asma desencadenada por fármacos*: el asma puede ser inducida por algunos fármacos

TABLA 5. Diagnóstico diferencial entre asma y EPOC

	Asma	EPOC
Edad de inicio	Cualquier edad, con frecuencia en la infancia	Mayores de 40 años
Factores de riesgo:		
– Genético	Frecuente	Ocasional (déficit $\alpha_1$ -antitripsina)
– Género	Similar, variable con edad	Predominio en varones
– Tabaquismo	Variable	Prácticamente siempre
– Alergia	Frecuente	Raro
Antecedentes familiares	Frecuente historia de alergia, asma	No valorable
Enfermedades asociadas	Rinitis, conjuntivitis, dermatitis	Poco frecuentes
Variabilidad de síntomas	Muy variables	Poco variables
Tos y expectoración	Menos frecuente	Frecuente en bronquitis crónica
Disnea con el ejercicio	Variable	Predecible y progresiva
Síntomas nocturnos	Frecuentes	Menos frecuentes
Sibilancias	Frecuentes	Menos frecuentes
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	Habitualmente no significativa
Volúmenes pulmonares	Frecuentemente normales	Frecuentemente incrementados
Difusión pulmonar	Normal	A veces descendida
Test alérgicos	Frecuentemente positivos	Frecuentemente negativos
Laboratorio	IgE elevada, eosinofilia	Puede aparecer poliglobulia
Radiografía del tórax	Normal o insuflación	Insuflación, poca vascularización (enfisema)
Espujo	Eosinofilia	Neutrofilia
FENO	Frecuentemente elevado	Normal
Respuesta a esteroides	Muy buena	Indeterminada o variable
Respuesta a broncodilatadores	Buena	Variable

como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Su prevalencia en adultos se estima en un 10-20%. Se caracteriza por afectar más a mujeres jóvenes con baja prevalencia de atopia, con eosinofilia, rinosinusitis, pólipos nasales y asma de difícil control. El mecanismo desencadenante se ha relacionado con el metabolismo de los eicosanoides debido a una sobreexpresión a los cisteinil-leucotrienos. Otros fármacos desencadenantes pueden ser los inhibidores de la enzima

conversora de la angiotensina y los beta-bloqueantes.

- *Otros desencadenantes:* menstruación, ejercicio físico (asma inducida por esfuerzo) e infecciones.

#### Fenotipos basados en características clínicas y funcionales

- *Edad de comienzo:* el inicio *precoz* (antes de los 12 años) presenta más antecedentes familiares, atopia, eccema y mejor función pulmonar que el de inicio *tardío*, que ade-

TABLA 6. Fenotipos en asma

Criterio de clasificación	Fenotipos
1. Fenotipos según el tipo de inflamación	- Eosinofílico - Neutrofílico - Paucigranulocítico
2. Fenotipos relacionados con el tipo de desencadenantes	- Alérgico - Ocupacional - Tabaco - Fármacos - Menstruación - Ejercicio - Infecciones
3. Fenotipos basados en características clínicas y funcionales	- Edad de comienzo: precoz o tardía - Estadio de gravedad y de control - Con frecuentes exacerbaciones - Asma casi fatal - Resistente a esteroides. Asma refractaria - Con obstrucción crónica al flujo aéreo (remodelado) - Respuesta broncodilatadora: positiva o negativa - Fenotipo asma-obesidad
4. Fenotipos radiológicos	- Bronquiectasias - Engrosamiento de las paredes bronquiales - Atrapamiento aéreo

Modificado de Nair y cols.

más se exacerba más, desarrolla remodelado y puede asociar rinosinusitis y pólipos nasales.

- *Asma definida por la gravedad* (intermitente, persistente leve, moderada o grave) y el *control* (bien, parcial o mal controlada). El asma grave se relaciona con menos atopia, peor función pulmonar y antecedentes de neumonías.
- *Asma con predisposición a las exacerbaciones*: asociada con tabaquismo, obstrucción crónica al flujo aéreo, mal control del asma, mala adherencia al tratamiento y comorbilidades (obesidad, sinusitis, intolerancia a los AINEs, reflujo gastroesofágico y patología psiquiátrica). Se reconoce otro

fenotipo con asma grave que precisa ingreso en cuidados intensivos (*asma casi fatal*).

- *Asma resistente a esteroides. Asma refractaria*: hasta un 10% de los asmáticos muestran escasa respuesta a esteroides, desarrollando repetidas exacerbaciones. Se han sugerido varios mecanismos fisiopatológicos (vía metabólica, alteraciones del receptor). Es característico el predominio neutrofílico en el esputo y el aumento de la concentración de óxido nítrico alveolar<sup>(47)</sup>.
- *Asma con obstrucción crónica al flujo aéreo-remodelado*: en el curso de la enfermedad se puede desarrollar una obstrucción crónica fija o irreversible atribuida al remodelado bronquial (hiperplasia de la mucosa

bronquial, proliferación de los miofibroblastos y engrosamiento del músculo liso). Es más frecuente en la edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad<sup>(48)</sup>.

- *Respuesta broncodilatadora*: la respuesta positiva tras la inhalación de un beta adrenérgico parece que podría asociarse con un menor descenso del FEV<sub>1</sub> y una mejor evolución clínica.
- *Fenotipo asma-obesidad*: en general tiene más síntomas, más comorbilidades y peor control.

### Fenotipos radiológicos

Mediante tomografía computarizada multi-detector con *software* específico se han identificado tres fenotipos radiológicos: *bronquiectasias*, *engrosamiento de las paredes bronquiales* y *atrapamiento aéreo*. Estos hallazgos radiológicos se asocian con una mayor duración del asma, antecedentes de infecciones, elevación de neutrófilos en la vía aérea, descenso de la función pulmonar, atopia y enfermedad de vía aérea pequeña.

### Análisis de grupos (*clusters*)

Finalmente, se han publicado trabajos interesantes que, empleando la metodología de los *clusters*, diferencian los grupos de pacientes en función de la presencia o no de atopia, gravedad de los síntomas, sexo, edad de comienzo de la enfermedad, tipo de inflamación predominante, pruebas funcionales y grado de reversibilidad<sup>(49,50)</sup>.

En definitiva, el interés por clasificar en fenotipos se basa en diferenciar subtipos más homogéneos que tengan implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se necesita investigar biomarcadores característicos de cada grupo. En ocasiones los pacientes muestran características que se solapan y son comunes entre varios fenotipos.

Como conclusión: para el diagnóstico del asma no existe una prueba única, *gold estándar* y por ello necesitamos fundamentarlo en

tres pilares. El primero es la sospecha clínica inicial, seguido de la demostración de la existencia de obstrucción reversible o variable, hiperrespuesta bronquial e inflamación de la vía aérea y, finalmente, comprobar que se produce una buena respuesta al tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1749-65.
2. Cisneros Serrano C, López Viña A, Ramírez Prieto MT, Almonacid Sánchez C. Asma. En: De Miguel J, Álvarez- Sala R (eds.). *Manual de Neumología Clínica*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 117-32.
3. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults.* *Eur Respir J.* 2001; 17 (2): 214-9.
4. Cobos Barroso N, Reverté Bover C, Liñán Cortés S. Assessment of 2 portable peak expiratory flow meters and reference values for students 6 to 16 years of age. *An Esp Pediatr.* 1996; 45 (6): 619-25.
5. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* 1989; 298: 1068-70.
6. Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140 (2): 350-7.
7. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1043-51.
8. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (1): 53-8.
9. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koëter GH, Kerstjens HAM. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32 (7): 1096-103.

10. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9347): 1715-21.
11. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006; 27 (3): 483-94.
12. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (9): 1175-9.
13. Jörres R. Modeling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J*. 2000; 16: 555-60.
14. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the online and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912-30.
15. 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 (1): 454-7.
16. Calaf N, De Lerna JB, Feixas T, et al. Exhaled nitric oxide: reference values in healthy adults. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (Suppl 2): 66.
17. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (4): 453-9.
18. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol*. 1998; 85 (2): 653-66.
19. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J*. 2002; 20 (4): 841-5.
20. Accordino R, Visentin A, Bordin A, Ferrazzoni S, Marian E, Rizzato F, et al. Long-term repeatability of exhaled breath condensate pH in asthma. *Respir Med*. 2008; 102: 377-81.
21. Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP). Determinants of exhaled breath condensate pH in a large population with asthma. *Chest*. 2011; 139 (2): 328-36.
22. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011; 4: 77-86.
23. Erzurum SC, Gaston BM. Biomarkers in asthma: a real hope to better manage asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33 (3): 459-71.
24. Zhou M, Liu Y, Duan Y. Breath biomarkers in diagnosis of pulmonary diseases. *Clin Chim Acta*. 2012; 413 (21-22): 1770-80.
25. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy*. 2005; 60 (10): 1287-300.
26. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma*. 2005; 42: 197-202.
27. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72 (3): 1016-23.
28. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157 (2): 447-52.
29. Tulic MK, Hamid Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med*. 2006; 27 (1): 41-52.
30. Ramos-Barbón D, Parra-Arrondo A. Inflammation and remodeling of the distal airways: studies in humans and experimental models. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (Suppl 2): 2-9.
30. Tulic MK, Hamid Q. The role of the distal lung in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23 (4): 347-59.
31. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (Supl 2): 10-6.
32. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2004; 113 (6): 1046-50.
33. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 148 (1-2): 179-94.
34. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy*. 2006; 61 (1): 85-9.
35. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory

- aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 340-6.
36. Ibrahim B, Basanta M, Cadden P, et al. Non-invasive phenotyping using exhaled volatile organic compounds in asthma. *Thorax.* 2011; 66 (9): 804-9.
  37. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180 (11): 1076-82.
  38. Montuschi P, Santonico M, Mondino C, et al. Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma. *Chest.* 2010; 137 (4): 790-6.
  39. Plaza V. Guía española para el manejo del asma GEMA. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Suppl 7): 2-35.
  40. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. *Eur Respir J.* 2010; 36 (2): 255-60.
  41. Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Family practice.* 1999; 16 (2): 112-6.
  42. Löwhagen O. Diagnosis of asthma - a new approach. *Allergy.* 2012; 67 (6): 713-7.
  43. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006; 368 (9537): 804-13.
  44. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. *Clin Chest Med.* 2012; 33 (3): 445-57.
  45. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13 (1): 19-23.
  46. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54-61.
  47. Álvarez Gutiérrez FJ. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo. En: Soto Campos J. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 379-94.
  48. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from de TENOR study. *Chest.* 2007; 132: 1882-9.
  49. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178 (3): 218-24.
  50. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (4): 315-23.



# GRAVEDAD Y CONTROL

*Andrea Trisán Alonso, Antolín López Viña*

## INTRODUCCIÓN

Gravedad y control son términos muy importantes para la valoración y el seguimiento de los pacientes con asma.

La gravedad es una propiedad intrínseca que se refiere a la intensidad de la enfermedad, mientras que el control refleja la idoneidad del tratamiento.

El objetivo del tratamiento de cualquier enfermedad es conseguir la curación, pero algunas entidades no tienen cura, como es el caso del asma, por lo que la meta de la terapia es conseguir disminuir al máximo las manifestaciones clínicas y funcionales de la enfermedad, es decir, conseguir el control.

Durante el seguimiento del paciente asmático, el grado de control se utiliza para guiar el tratamiento.

En la práctica clínica, la única manera de valorar la gravedad del asma es considerando que el mínimo tratamiento necesario para mantener el control señala la intensidad intrínseca de la enfermedad.

Con los tratamientos actuales es posible conseguir el control en la mayoría de pacientes, independientemente del grado de gravedad, aunque con diferentes necesidades de terapia. Solo hay aproximadamente un 5% de sujetos con asma en los que esto no es posible, ya que son refractarios al tratamiento, son los que padecen un “asma de control difícil”.

## GRAVEDAD

El término gravedad se refiere a la intensidad de la enfermedad por sus características intrínsecas.

Es un concepto difícil de evaluar, por lo que no es infrecuente que se confunda con el control y así, en ocasiones, se considera que el asma mal controlada es el asma grave.

Es posible que las propias clasificaciones de gravedad que recomiendan las guías de práctica clínica (GPC)<sup>(1,2)</sup> (Tabla 1) faciliten la confusión, ya que utilizan, prácticamente, las mismas variables que para medir el grado de control (Tabla 2). Las GPC recomiendan utilizar la clasificación de gravedad cuando el paciente no está tratado, lo que hace que, una vez tratado el sujeto, las mismas variables se convierten en parámetros de control. Evidentemente, no es posible afirmar que las manifestaciones clínicas de un paciente no tratado sean consecuencia exclusiva de su intensidad intrínseca, puede ocurrir que sujetos con “asma grave”, una vez tratados, mantengan el control con muy poco tratamiento y se “conviertan” en asmáticos leves; parece más lógico considerar que se trata de un asma leve muy mal controlada por falta de tratamiento. De otra forma, sería parecido a considerar la gravedad de una hipertensión arterial por sus manifestaciones en la presentación y no por las necesidades de tratamiento para mantener la tensión arterial bien controlada.

En la práctica clínica, la única forma de evaluar la gravedad es por las necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control (Tabla 3).

Según la gravedad, el asma se considera intermitente (pacientes con síntomas ocasionales, sin exacerbaciones y con función pulmonar dentro de los valores de referencia sin tratamiento de mantenimiento) y persistente

**TABLA 1. Clasificación del asma en función de la gravedad**

	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente leve</b>	<b>Persistente moderada</b>	<b>Persistente grave</b>
Síntomas diurnos	≤ 2 días /semana	≥ 2 días/semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos
Síntomas nocturnos	≤ 2 veces/mes	> 2 veces/mes	> 1 vez/semana	Frecuentes
Medicación de alivio	≤ 2 días/semana	> 2 días/semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV <sub>1</sub> o PEF teórico)	> 80 %	> 80 %	60-80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	≤ 1 al año	≥ 2 al año	≥ 2 al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: pico espiratorio del flujo. Adaptado de GEMA.

**TABLA 2. Clasificación del asma en función del control**

	<b>Bien controlada</b>	<b>Parcialmente controlada</b>	<b>Mal controlada</b>
Síntomas diurnos	≤ 2 días/semana	> 2 días/semana	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	Si ≥ 3 características de asma
Limitación de las actividades	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio	≤ 2 días/semana	> 2 días/semana	parcialmente controlada
Función pulmonar (FEV <sub>1</sub> o PEF)	> 80 % del valor teórico o mejor personal	< 80 % del valor teórico o mejor personal	

Cuestionarios validados de síntomas:

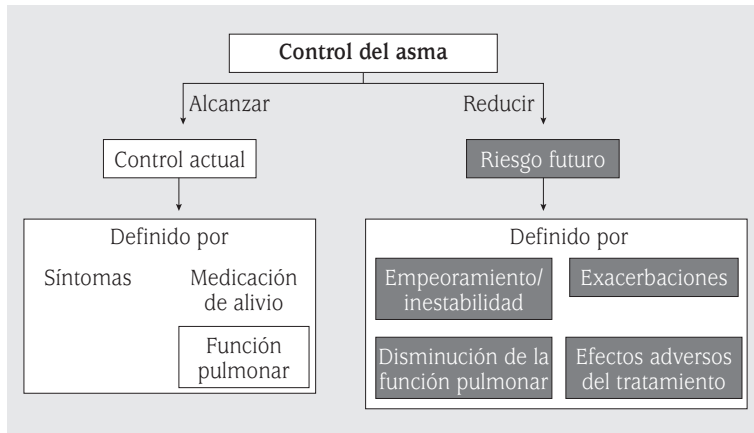
ACT	≥ 20	16-19	≤ 15
ACQ	≤ 0,75	≥ 1,5	No aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 al año	≥ 1 en cualquier semana

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.; PEF: pico espiratorio del flujo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma. Adaptado de GEMA.

**TABLA 3. Clasificación de gravedad, por la mínima medicación para mantener el control**

<b>Gravedad</b>	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente leve</b>	<b>Persistente moderada</b>	<b>Persistente grave</b>
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o escalón 4	Escalón 5 o escalón 6

Adaptado de GEMA.



**FIGURA 1.** Los dominios del control. (Tomado de GEMA, 2009).

(el resto) que, a su vez, se subdivide en leve, moderado o grave, según las necesidades de tratamiento para mantener el control (Tabla 3).

El asma grave, definida por las mínimas necesidades de tratamiento, requiere una valoración especial, ya que debe asegurarse que la intensidad del tratamiento es necesaria solamente por la gravedad. Puede haber pacientes que solo se controlen siendo tratados con lo recomendado en los escalones más altos y otros que ni siquiera con tanto tratamiento lo consigan. Las dos situaciones pueden ser debidas a la propia gravedad pero, para estar seguros de ello, es necesario valorar otros factores que influyen en el control: cumplimiento terapéutico, comorbilidades y factores agravantes. De esta forma, además, se identificarán los pacientes con asma de control difícil o refractario al tratamiento.

## CONTROL

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas; refleja la idoneidad del tratamiento<sup>(3,4)</sup>.

El control del asma constituye el objetivo del tratamiento. Tiene dos dominios, el control actual y el riesgo futuro (Fig. 1).

- El control actual se refiere a lo que se tiene que alcanzar con el tratamiento: desaparición de los síntomas diurnos y nocturnos, mantenimiento de una función pulmonar

dentro o cerca de los límites normales, no tener limitaciones en la vida diaria y no necesitar medicación de alivio.

- El riesgo futuro, se refiere a lo que se tiene que prevenir: deterioro de la enfermedad, exacerbaciones, pérdida progresiva de la función pulmonar y, por último, minimizar los efectos adversos de los fármacos.

En la práctica, lo que se debe conseguir con la terapia es el control actual ya que, en general, es la forma de prevenir el riesgo futuro. Bateman y cols.<sup>(5)</sup> demostraron que el control actual predice el riesgo futuro de exacerbaciones mediante una correlación entre la puntuación del ACQ-5 y la tasa de exacerbaciones. Así, los pacientes que presentaban durante una semana asma, bien o parcialmente controlada, tenían un  $\geq 80\%$  de probabilidad de mantener el control en la siguiente semana.

De cualquier forma, es importante considerar los dos dominios, para hacer una valoración global del grado del control. Existen pacientes con síntomas diarios y sin exacerbaciones y, por el contrario, otros que tienen exacerbaciones y, entre ellas, se mantienen asintomáticos.

El concepto de control es amplio y se refiere a todas las manifestaciones del asma (síntomas, limitaciones de la vida diaria, exacerbaciones, alteraciones fisiológicas y patológicas como es la inflamación) pero las GPC, a efectos prácticos, lo limitan a las alteraciones clínicas y a la espirometría.

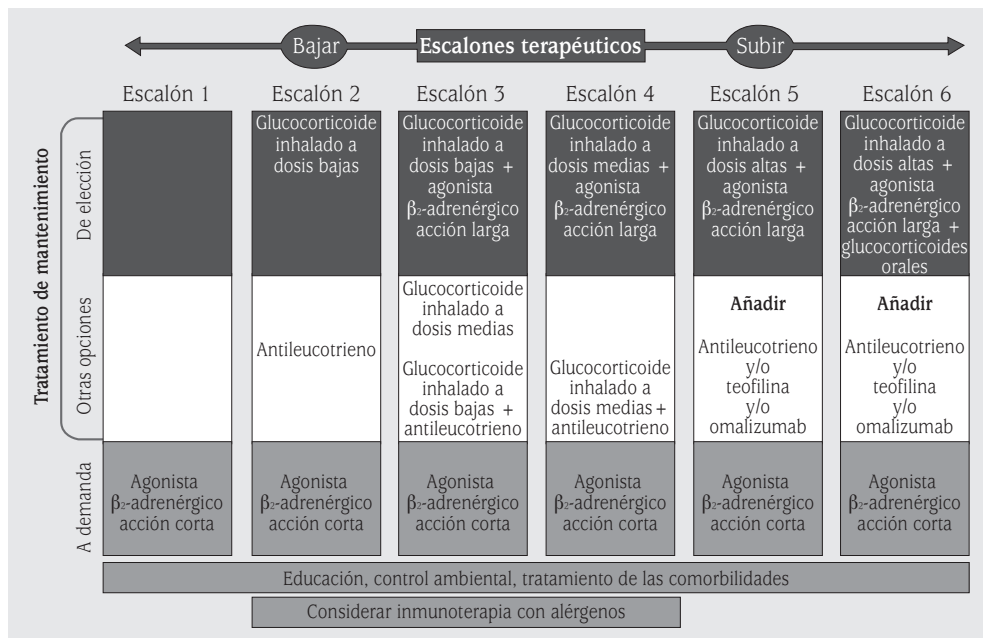


FIGURA 2. Tratamiento escalonado del asma propuesto en GEMA, 2009.

Diferentes estudios constatan que cuando, para evaluar el control y ajustar el tratamiento se utilizan, además, otros parámetros como la hiperrespuesta bronquial, la medición de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO) o el número de eosinófilos en esputo inducido, se consigue mejor control, incluso con menos inflamación en biopsias bronquiales y esto sin utilizar dosis más altas de corticosteroides inhalados<sup>(6-8)</sup>. En el futuro, sobre todo en formas graves de la enfermedad, es probable que alguno de estos parámetros se incorpore a la práctica diaria.

De una forma consensuada, el asma se clasifica según su control en: bien controlada, parcialmente controlada y no controlada (Tabla 2).

Al ser el objetivo del tratamiento, el control tiene que ser evaluado inicialmente y durante todas las visitas de seguimiento.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con asma pueden conseguir el control, independientemente de su gravedad, en el seguimiento de los asmáticos, el control va a ser el parámetro más importante a considerar.

El grado de control guiará el tratamiento, de tal forma que el tratamiento idóneo de cualquier paciente será el mínimo que consiga mantener el control. Para conocer cuál es ese tratamiento, se utiliza una estrategia de bajada de fármacos, siguiendo la terapia escalonada que recomiendan las guías (Fig. 2).

En la práctica, además de la estrategia de bajada de fármacos, es necesario investigar el resto de factores que influyen en el control, señalados ya en el epígrafe de gravedad. Los estudios que analizan el grado de control en poblaciones grandes constatan que solamente un tercio de los pacientes están bien controlados existiendo, por lo tanto, una gran brecha entre lo que se puede conseguir y, en realidad, se consigue. Por lo tanto, en la evaluación del control deben investigarse todos los factores implicados. De esta forma se beneficiarán los pacientes al mejorar su calidad de vida y se ahorrarán costes derivados de la enfermedad, ya que es conocido que la mayoría de los gastos por asma se deben al mal control.

### Factores que influyen en el control del asma

Cuando se valora a un paciente con asma mal controlada a pesar de un tratamiento aparentemente adecuado, antes de añadir otros fármacos, se tienen que valorar el resto de los factores que influyen en el control: cumplimiento terapéutico, presencia de comorbilidades o de agravantes y la gravedad de la enfermedad.

Es frecuente que la causa del mal control del asma sea una mala adherencia al tratamiento o un conocimiento deficiente por parte del paciente de las habilidades necesarias para seguirlo.

Se estima que la adherencia al tratamiento en asma está entre un 30-50%<sup>(9,10)</sup>, por lo que la valoración del cumplimiento es un factor fundamental a considerar cuando no hay una buena respuesta al tratamiento.

Medir el grado de cumplimiento de una persona es difícil, ya que los mejores métodos para la medicación inhalada son los electrónicos y éstos son muy caros, y los sistemas baratos como los cuestionarios lo infravaloran.

Un diálogo abierto con preguntas que lleven implícito el incumplimiento, como por ejemplo ¿cuántas veces olvidó los inhaladores en la última semana? pueda servir en la práctica para reconocer el incumplimiento<sup>(11)</sup>.

Para mejorar la adherencia debe seguirse una estrategia que se inicia con el establecimiento de una relación de confianza con el paciente y se sigue con el desarrollo de un programa educativo con el que se le instruye en los conocimientos necesarios para poder seguir todas las recomendaciones médicas, incluyendo las medidas ambientales<sup>(12,13)</sup>.

Numerosos estudios constatan el impacto negativo que tienen las comorbilidades en el control del asma. La influencia de las comorbilidades sobre el control se produce por diferentes mecanismos<sup>(14,15)</sup>, en algunos casos se produce por formar parte del mismo proceso patológico, como puede ser en los casos de rinitis, en otros modificando el fenotipo de asma como con la obesidad, la intolerancia a la aspirina o la broncoaspergilosis alérgica

y, por último, como factor de confusión en el diagnóstico o en la valoración del control como ocurre en la disfunción de cuerdas vocales, psicopatologías, etc.

Las comorbilidades más frecuentes relacionadas de alguna forma con el control del asma son las siguientes: rinosinusitis, poliposis nasal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, obesidad, síndrome de apneas-hipopneas del sueño, disfunción de cuerdas vocales, síndrome de hiperventilación crónica, disneas funcionales, trastornos psiquiátricos, síndrome de Churg-Strauss y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En la evaluación de cualquier paciente con asma, es necesario considerar las comorbilidades y, en los casos de asma mal controlada, su investigación y tratamiento es esencial<sup>(14,16,17)</sup>.

Existen numerosos factores agravantes que influyen en el control del asma.

La exposición a alérgenos tiene un papel importante en la patogenia del asma y es conocido que la sensibilización a alguno de ellos (cucarachas, ácaros y alternaria) se asocia a la necesidad de más medicación y al aumento de las exacerbaciones.

La exposición ocupacional es otro factor conocido que influye en el control; debe considerarse siempre, no solo para identificar asma ocupacional, sino también si otros irritantes empeoran un asma ya establecida<sup>(18)</sup>.

El tabaquismo influye en el asma por tres mecanismos: provoca una caída progresiva de la función pulmonar, induce un aumento de la inflamación, por lo que facilita las exacerbaciones y disminuye la respuesta al tratamiento<sup>(19-21)</sup>.

Otros desencadenantes como la dieta y determinados fármacos (AINEs, betabloqueantes) deben valorarse también como posibles contribuyentes del mal control.

### Métodos de medición del control

El control es un parámetro multidimensional que engloba síntomas, limitaciones en la vida diaria, alteraciones funcionales y patológicas y exacerbaciones.

Se dispone de diferentes instrumentos para valorar el grado de control: cuestionarios, espirometría y marcadores de inflamación.

### **Cuestionarios**

En las últimas décadas se han desarrollado unos cuestionarios para medir el control de una forma sencilla.

Una revisión publicada en 2012<sup>(22)</sup> identifica 17 instrumentos para determinar el control del asma, tanto en adultos como en niños. Los más conocidos y validados a nivel mundial son los siguientes: *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)<sup>(23)</sup>, *Asthma Control Scoring System* (ACSS)<sup>(24)</sup>, *Asthma Control Test* (ACT)<sup>(25)</sup>, *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ)<sup>(26)</sup>, *Lara Asthma Symptom Scale* (LASS)<sup>(27)</sup>.

Para su uso en español están validados el ACQ (cuestionario de control del asma) y el ACT (test de control del asma). Ambos tienen similar reproducibilidad, una gran sensibilidad/especificidad para detectar cambios en el control y una buena correlación con los cuestionarios de calidad de vida<sup>(28,29)</sup>.

El ACQ (Tabla 4) es un cuestionario autoadministrado para el paciente que consta de 7 ítems que evalúan los síntomas del asma, el uso de medicación de alivio y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), cada ítem puntúa de 0 (buen control) a 6 (mal control), obteniéndose luego la media aritmética como medida global. Todas las preguntas se refieren a la última semana.

Existen tres versiones reducidas de la versión original, una únicamente con los síntomas (ACQ-5), otra con síntomas y uso de medicación de alivio y otra más con los síntomas y el FEV<sub>1</sub>. Las tres han demostrado propiedades de medición muy similares a las del cuestionario original<sup>(30,31)</sup>. Se ha calculado como diferencia mínima clínicamente importante 0,5. El punto de corte que separa asma bien controlada de asma que no está bien controlada se situaba en 0,75 (Juniper y cols.) pero, en un estudio hecho en España<sup>(32)</sup> que buscaba los puntos de corte comparándolos con los niveles de control de GINA, fueron < 0,5 para “asma bien contro-

lada”; 1 para “asma mal controlada”; y entre 0,5-0,99 para “asma parcialmente controlada”.

El ACT (Tabla 5) es también autoadministrado; consta de 5 preguntas referidas a las 4 últimas semanas que evalúan: limitaciones en las actividades de la vida diaria, frecuencia de disnea, síntomas nocturnos, uso de medicación de alivio y la percepción personal del control del asma.

Se puntúa cada pregunta de 1 a 5, siendo 5 buen control y 1 la peor situación. La puntuación global es la suma de cada ítem. Se considera un buen control del asma una puntuación mayor de 19, parcialmente controlada entre 15 y 19 y asma mal controlada menor de 15. La diferencia mínima clínicamente importante es de 3 puntos<sup>(33)</sup>.

Los cuestionarios ACQ (las tres versiones) y ACT cumplen las propiedades de medición y son útiles para su uso en la práctica clínica y en investigación.

Uno de los problemas de ambos cuestionarios es que no miden exacerbaciones, variable indispensable en la valoración del control, por lo que tiene que evaluarse aparte. La versión ACQ-5 y el ACT no miden la función pulmonar, lo que, incluso, puede ser una ventaja porque, aunque es una variable de control se debe medir de forma complementaria al cuestionario.

La mayor diferencia entre ellos es el tiempo al que se refieren, una semana para el ACQ, cuatro semanas para el ACT, lo que puede tener importancia por el recuerdo.

Estos cuestionarios tienen limitaciones, son autoadministrados y, por tanto, no sustituyen al interrogatorio médico, sus preguntas no son específicas de asma y pueden confundirse con síntomas provocados por otras entidades, como las disneas funcionales, y no puede administrarse si el paciente tuvo una exacerbación en el periodo de medida.

### **Función pulmonar**

La espirometría, en concreto el FEV<sub>1</sub>, es el parámetro utilizado en la práctica clínica en la valoración del control. Se considera buen control cuando está por encima del 80% del

TABLA 4. Versión española del cuestionario de control del asma (ACQ)

1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?	6. En promedio, durante la última semana, ¿cuántas inhalaciones de la medicación que usa para aliviar rápidamente los síntomas (Ventolin®, Terbasmin® o Buto-asma®) utilizó al día?
0. Nunca 1. Casi nunca 2. Unas pocas veces 3. Varias veces 4. Muchas veces 5. Muchísimas veces 6. Incapaz de dormir, debido al asma	0. Ninguna 1. 1-2 inhalaciones la mayoría de los días 2. 3-4 inhalaciones la mayoría de los días 3. 5-8 inhalaciones la mayoría de los días 4. 9-12 inhalaciones la mayoría de los días 5. 13-16 inhalaciones la mayoría de los días 6. Más de 16 inhalaciones la mayoría de los días
2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?	A cumplimentar por un empleado del centro sanitario
0. No tuvo síntomas 1. Síntomas muy ligeros 2. Síntomas ligeros 3. Síntomas moderados 4. Síntomas bastante graves 5. Síntomas graves 6. Síntomas muy graves	7. (Anote los valores reales en la línea de puntos) FEV <sub>1</sub> o VEMS prebroncodilatador..... FEV <sub>1</sub> o VEMS de referencia.....
3. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?	Porcentaje de FEV <sub>1</sub> o VEMS del valor de referencia
0. Nada limitado 1. Muy poco limitado 2. Poco limitado 3. Moderadamente limitado 4. Muy limitado 5. Extremadamente limitado 6. Totalmente limitado	(Marque con una X el porcentaje de FEV <sub>1</sub> o VEMS del valor de referencia en la columna siguiente)
4. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?	0. > 95 % del valor de referencia 1. 95-90 % 2. 89-80 % 3. 79-70 % 4. 69-60 % 5. 59-50 % 6. < 50 % del valor de referencia
0. Nada en absoluto 1. Muy poco 2. Un poco 3. Moderadamente 4. Bastante 5. Mucho 6. Muchísimo	A cumplimentar por un empleado del centro sanitario
5. En general, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos al respirar?	7. (Anote los valores reales en la línea de puntos) FEM prebroncodilatador..... FEM de referencia.....
0. Nunca 1. Casi nunca 2. Poco tiempo 3. Parte del tiempo 4. Mucho tiempo 5. Casi siempre 6. Siempre	Porcentaje de FEM del valor de referencia (Marque con una X el porcentaje FEM del valor de referencia en la columna siguiente)
	0. > 95 % del valor de referencia 1. 95-90 % 2. 89-80 % 3. 79-70 % 4. 69-60 % 5. 59-50 % 6. < 50 % del valor de referencia

TABLA 5. Versión española del test de control de asma (ACT)

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar?	Siempre (1)	Casi siempre (2)	A veces (3)	Pocas veces (4)	Nunca (5)	<input type="checkbox"/>
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha notado que le falta el aire?	Más de una vez al día (1)	Una vez al día (2)	De 3 a 6 veces por semana (3)	Una o dos veces por semana (4)	Nunca (5)	<input type="checkbox"/>
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?	4 noches o más por semana (1)	De 2 a 3 noches por semana (2)	Una vez por semana (3)	Una o dos veces (4)	Nunca (5)	<input type="checkbox"/>
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate? (p. ej., Salbutamol, Ventolín®, Terbasmin®)	3 veces o más al día (1)	1 o 2 veces al día (2)	2 o 3 veces por semana (3)	Una vez por semana o menos (4)	Nunca (5)	<input type="checkbox"/>
5. ¿Hasta qué punto diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?	Nada controlada (1)	Mal controlada (2)	Algo controlada (3)	Bien controlada (4)	Totalmente controlada (5)	<input type="checkbox"/>
	<b>TOTAL</b>					<input type="checkbox"/>

teórico. Este límite debe tomarse con cautela cuando se trata de modificar el tratamiento de mantenimiento, siguiendo los escalones terapéuticos recomendados en las guías. En pacientes en los que su mejor FEV<sub>1</sub> sea inferior al 80 %, pero se mantienen bien controlados los síntomas y las exacerbaciones, debe considerarse como buen control el mejor valor de FEV<sub>1</sub> del paciente concreto.

Constituyen también variables del control, la prueba broncodilatadora, la hiperrespuesta bronquial y la monitorización del flujo máximo espiratorio.

Un estudio<sup>(6)</sup> demostró que ajustar el tratamiento no solo por síntomas y FEV<sub>1</sub> sino también de acuerdo con el grado de HRB, consigue un control más efectivo, ya que el riesgo para tener una exacerbación es 1,8 más bajo y se produce una disminución de la inflamación bronquial.

### **Marcadores inflamatorios**

La inflamación bronquial es la característica que mejor define el asma; parece lógico pensar

que, para evaluar el control de la enfermedad, lo ideal sería medir algunos biomarcadores inflamatorios. Pero no existen todavía métodos bien estandarizados para el uso de variables inflamatorias, a pesar de que se han publicado diferentes estudios que evalúan el uso del recuento celular en el esputo inducido y de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO).

Green y cols.<sup>(54)</sup> demostraron que el ajuste del tratamiento basado en el número de eosinófilos en esputo inducido lleva a una disminución significativa de exacerbaciones graves. Uno de los cuestionarios citados anteriormente, el ACCS de Boulet<sup>(24)</sup>, incluye el recuento celular junto con síntomas y función pulmonar.

El papel del FeNO es muy atractivo para su uso en la práctica clínica, por la facilidad y la inmediatez de su medida. Smith y cols.<sup>(7)</sup> mostraron que, con el ajuste del tratamiento con medidas del FeNO, se podía disminuir la dosis de esteroides inhalados en el tratamiento de mantenimiento sin comprometer el control del asma.

Jones y cols.<sup>(8)</sup> evaluaron la utilidad del FeNO para predecir la pérdida de control del asma después de la retirada del tratamiento esteroideo. En este estudio se demostró que la determinación del FeNO es tan útil como el análisis del esputo inducido y la evaluación de la hiperreactividad bronquial inespecífica, con la ventaja de que es muy fácil de realizar.

Otro método para valorar la inflamación es la fibrobroncoscopia a través del lavado broncoalveolar y las biopsias bronquiales pero, al ser un método cruento, su uso está limitado a la investigación.

## CONCLUSIÓN

El término gravedad se refiere a la intensidad intrínseca de la enfermedad, mientras el control refleja la idoneidad del tratamiento, ya que se refiere al grado en que las manifestaciones de la enfermedad se ven reducidas por las intervenciones terapéuticas.

En el seguimiento de los pacientes asmáticos, lo importante es medir y mantener el control con la mínima medicación posible, ya que es el objetivo del tratamiento. En la práctica, el grado de gravedad depende del tratamiento necesario para mantener el control.

El control del asma, no solo depende de la gravedad de la enfermedad y de la terapia sino que, además, tiene influencias de otros factores como el cumplimiento terapéutico, la presencia de comorbilidades o de factores agravantes, por lo que es necesario evaluarlos todos siempre, con mayor importancia, cuando existan dificultades para conseguir el control.

El concepto de control es muy amplio, se refiere a todas las manifestaciones del asma, aunque en la práctica su evaluación se limita a la valoración de las alteraciones clínicas (cuestionarios y exacerbaciones) y a la función pulmonar (espirometría). Valorando otros parámetros como la HRB, el recuento de eosinófilos en esputo o la FeNo, se mejora el grado del control, por lo que alguna de estas variables se incorporarán a la práctica clínica, la FeNO, ya está siendo utilizada en muchas unidades

especializadas en el seguimiento de pacientes con formas graves de asma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el manejo del asma (GEMA). En: [www.gemasma.com/index.php/documentos-gema.html](http://www.gemasma.com/index.php/documentos-gema.html)
2. GINA Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. Available from [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
3. Reddel HK, Taylor DR, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 59-99.
4. Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale T, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008; 32: 545-54.
5. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 600-8.
6. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1043-51.
7. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2163-73.
8. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 738-43.
9. Bender BG, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79 (3): 177-85; quiz 185-6. Review.
10. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 817-22.

11. López Viña A. Actitudes para fomentar el cumplimiento terapéutico en el asma. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 334-40.
12. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001117.
13. Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouिताa M, et al. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 1566-74.
14. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009; 33: 897-906.
15. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5: 377-93.
16. Gibeon D, Chung KF. The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 678-92.
17. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1337-48.
18. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2012; 39: 529-45.
19. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004; 24: 822-33.
20. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon E, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1308-11.
21. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, Lee S, Moser DK, Mannino D, et al. *J Allergy Clin Immunol.* Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 537-41.
22. Cloutier MM, Schatz M, Castro M, Clark N, Kelly HW, Mangione-Smith R, et al. Asthma outcomes: composite scores of asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: S24-33.
23. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999; 14: 902-7.
24. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest.* 2002; 122: 2217-23.
25. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 59-65.
26. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1647-52.
27. Lara M, Sherbourne C, Duan N, Morales L, Gergen P, Brook RH. An english and spanish pediatric asthma symptom scale. *Med Care.* 2000; 38: 342-50.
28. Vega JM, Badiá X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma.* 2007; 44: 867-72.
29. Picado C, Babiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguibel JM, López-Viña, et al. Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther.* 2008; 30: 1918-31.
30. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005; 99: 553-8.
31. Badiola C, Badiá X, Sastre J, Olaguibel JM, López-Viña A, Vega JM, et al; COVALAIR researchers study group. Evaluación de las versiones simplificadas del Cuestionario de control del asma. *Med Clín (Barc).* 2008; 131: 326-32.
32. Olaguibel J, Quirce S, Juliá de Páramo B, Fortuna AM, Molina Paris J, Plaza V, on behalf of the Magic Study Group. Measurement of asthma control according to 2006 Global INitiative for Asthma guidelines: MAGIC study. *Respir Res* 2012; 13: 50.
33. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 719-23.
34. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1715-21.

# ASPECTOS FUNDAMENTALES EN EL ASMA: EDUCACIÓN Y MEDIDA DE LA ADHERENCIA

*Carlos Melero Moreno, Rocío Magdalena Díaz Campos*

## INTRODUCCIÓN

El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea, condición que requiere por parte del paciente para conseguir un adecuado control de la enfermedad, un apropiado conocimiento de su afección y ciertas habilidades para su automanejo; un control del medio ambiente y una monitorización regular de su medicación, en el que se incluye un plan de autocuidados individualizado para el manejo y tratamiento de las exacerbaciones<sup>(1)</sup>. Además, para alcanzar tal control óptimo del asma, se requiere también, por parte del paciente asmático, un acuerdo con el diagnóstico médico, y asegurar una disposición y destreza para cumplir con las recomendaciones, incluida la adherencia con el tratamiento; aspecto especialmente relevante en el asma grave en que hay drogas con potenciales efectos adversos<sup>(2)</sup>.

## EDUCACIÓN EN EL ASMA

La educación en el asma es una pieza importante en el manejo y control de esta enfermedad<sup>(3-5)</sup>. Se ha constatado que la implementación de los planes de educación disminuye el riesgo de sufrir una exacerbación, reduce el número de consultas médicas no programadas, las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios; e influye en la reducción de los costes sanitarios globales por asma, directos (medicamentos y hospitalización) e indirectos (absentismo laboral)<sup>(6-8)</sup>. Además, de mejorar la función pulmonar y los síntomas de los pacientes, optimizando su calidad de vida<sup>(6,8)</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “la educación terapéutica es un proceso continuo, integrado en los cuidados y centrado sobre el paciente. Comprende actividades

organizadas de sensibilización, información, aprendizaje y acompañamiento psicosocial relacionado con la enfermedad y el tratamiento prescrito. Contempla ayudar al paciente y a sus familiares próximos (padres o tutores), a comprender la enfermedad y el tratamiento, cooperar con los profesionales educadores, vivir lo más sanamente posible y mantener o mejorar la calidad de vida. La educación debería conseguir que el paciente fuera capaz de adquirir y mantener los recursos necesarios para gestionar y optimizar su vida con la enfermedad”<sup>(3)</sup>.

La educación en el asma tiene como objetivo proporcionar al paciente los conocimientos y habilidades para saber cuándo existe un deterioro de la enfermedad, saber qué hacer, reconocer los factores que desencadenan las crisis y mejorar la adherencia al tratamiento<sup>(8,9)</sup>. Por tanto, debe contemplar dos puntos importantes: transmisión de conocimientos y desarrollo de habilidades<sup>(8-10)</sup> (Tabla 1).

En relación con la educación en el asma, se definen los siguientes puntos:

1. Auto-cuidado. Se corresponde con la actitud y toma de decisiones adecuadas frente a la enfermedad basada en el conocimiento de la misma y de sus factores desencadenantes, adherencia al tratamiento, reconocimiento de cambios en la gravedad, buena técnica inhalatoria y el uso correcto del medidor de flujo espiratorio máximo o pico (PEF). Uno de los componentes más importante es el ajuste de la medicación inhalada por parte del paciente cuando existe un deterioro de la gravedad del asma<sup>(11)</sup>.
2. Planes de acción o auto-tratamiento. Son indicaciones individualizadas que propor-

**TABLA 1. Componentes de la educación en el asma**

- Conocer que el asma es una enfermedad crónica y que requiere tratamiento continuo aunque no tenga molestias
- Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción
- Diferenciar los fármacos “controladores” de la inflamación, de los “aliviadores” de la obstrucción
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes
- Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF)
- Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida de control)
- Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación

*Modificado de Guía Española par el Manejo del Asma (GEMA 2009). [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)*

ciona el médico al paciente de forma escrita para ajustar el tratamiento corticoideo inhalado o iniciar un ciclo de corticoides vía oral (Tabla 2), basado en los síntomas y/o valores del registro domiciliario diario del PEF<sup>(8-11)</sup>.

Consta de 2 partes básicas<sup>(8,9,12)</sup>:

- El tratamiento habitual o de mantenimiento para situaciones de estabilidad clínica.
- Las acciones que se deben realizar en caso de deterioro del asma.

Los planes de acción, que consideran los siguientes 4 elementos, han demostrado ser más efectivos<sup>(3)</sup>:

- Utilizar la mejor marca personal de la medición del PEF como punto de partida comparador es preferible a realizar la valoración respecto al valor de referencia<sup>(10,13)</sup>. Los puntos de corte para

relacionar con la mejor marca personal del PEF y tomar una decisión terapéutica por parte del paciente son<sup>(10)</sup>:

- PEF < 80 % : incrementar esteroides inhalados.
- PEF < 60 % : iniciar corticoides vía oral.
- PEF < 40 % : acudir a urgencias.
- Permitir la modificación de las dosis de glucocorticoides inhalados de base.
- Adecuar el uso precoz de corticoides orales.
- Definir cuándo solicitar ayuda médica.

Se recomiendan principalmente para pacientes con asma persistente moderada o grave, con historia de exacerbaciones severas o asma mal controlada<sup>(10,12)</sup>. En cada visita médica, se debe hacer hincapié en el uso de los planes de acción y revisarlos<sup>(12)</sup>.

La pieza clave en el proceso de educación es la relación educador/médico-paciente; que debe ser en una comunicación abierta, donde se permita la participación del paciente tomando en cuenta su edad, sus preocupaciones y creencias; objetivos y preferencias; gravedad del asma y grado de implicación, tanto en el programa de auto-cuidado como en el tratamiento, de modo que el paciente refuerce la confianza en sí mismo para llevar a cabo los planes de acción<sup>(8,9,11,12)</sup>. La educación del paciente debe realizarse en las distintas áreas a donde éste acuda: consultas externas, urgencias, plantas de hospitalización<sup>(12)</sup> y siempre utilizando un lenguaje comprensible para él y/o sus familiares<sup>(9)</sup>. Dado que la educación es un proceso continuo y no un evento aislado, cada visita es una oportunidad para revisar<sup>(14)</sup> (Tabla 3), fortalecer e incrementar los conocimientos y habilidades del paciente<sup>(10)</sup>. Cuando se reduce la intensidad de la intervención educativa, disminuye la efectividad<sup>(4,5,9)</sup>. Siempre que sea posible se debe intentar incorporar en este proceso al personal de enfermería, tras haber recibido un adecuado entrenamiento<sup>(9)</sup>.

Se ha evidenciado que la educación basada solo en proporcionar información sobre la enfermedad no es efectiva<sup>(5,10,15)</sup>. Sin embargo,

TABLA 2. Modelo de plan de acción

**Tratamiento habitual**

- Tomar diariamente \_\_\_\_\_
- Antes del ejercicio tome \_\_\_\_\_

**¿Cuándo debe incrementar su tratamiento?**

*Valoración del grado de control de su asma:*

- ¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma?
- ¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma?
- ¿Le despierta el asma por la noche?
- ¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día?
- Si utiliza su medidor de flujo (PEF), los valores son inferiores a \_\_\_\_\_?

Si ha respondido "Sí" en tres o más de las preguntas, su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual

*¿Cómo se incrementa el tratamiento?*

- Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente:  
\_\_\_\_\_ (escriba el aumento del nuevo tratamiento). Mantenga este tratamiento durante \_\_\_\_\_ días (especifique el número)

*¿Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital?:*

- Llame a su médico/hospital \_\_\_\_\_ (dar los números de teléfono). Si su asma no mejora en \_\_\_\_\_ días (especificar el número) \_\_\_\_\_ (líneas de instrucciones complementarias)

*Emergencia. Pérdida grave del control de su asma:*

- Si tiene intensos ataques de ahogo y solo puede hablar con frases cortas
- Si tiene intensos y graves ataques de asma
- Si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora
  - Tome de 2 a 4 pulsaciones \_\_\_\_\_ (broncodilatador de rescate)
  - Tome \_\_\_\_\_ mg de \_\_\_\_\_ (glucocorticoide por vía oral)
  - Solicite ayuda médica: acuda a \_\_\_\_\_: dirección: \_\_\_\_\_ Llame al teléfono \_\_\_\_\_
  - Continúe usando su \_\_\_\_\_ (broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica

*Modificado de Guía Española par el Manejo del Asma (GEMA 2009). [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)*

la disponibilidad de un plan de acción por escrito, junto con la adquisición de conocimientos, habilidades y la existencia de revisiones periódicas, constituyen la forma más efectiva de las intervenciones educativas<sup>(3,5,6,8)</sup>.

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO****Definición**

Si se acepta la definición clásica de Haynes, el cumplimiento terapéutico sería el grado de concordancia entre la conducta del paciente y la prescripción médica<sup>(16)</sup>, pero entendido en

un sentido dinámico; no solo para la toma de la medicación, sino para todos los matices del proceso clínico, que engloba particularidades de la conducta y asistencia a las citas. Este enfoque pone en evidencia cierto semblante coercitivo de obediencia hacia el médico, por lo que surgen otros términos como adherencia<sup>(17-19)</sup> que, considerada desde el punto de vista ético, comprende los siguientes componentes (aceptación, capacidad para juzgar y tomar una decisión de acuerdo con la recomendación y tenacidad o persistencia para mantener un adecuado

TABLA 3. Tareas educativas a realizar en cada visita

	Comunicación	Información	Instrucción
<b>Visita inicial</b>	Investigar expectativas Pactar objetivos Dialogar sobre el cumplimiento	Conceptos básicos sobre el asma y el tratamiento	Técnica de inhalación Auto-monitorización
<b>Segunda visita</b>	Valorar los logros sobre las expectativas Dialogar sobre el cumplimiento	Reforzar la información de la visita inicial Informar sobre las medidas de evitación ambiental	Reforzar técnica de inhalación Cómo evitar desencadenantes Interpretación de registros Plan de acción
<b>Revisiones</b>	Valorar los logros sobre las expectativas y los objetivos Dialogar sobre el cumplimiento terapéutico y sobre las medidas de evitación ambiental	Reforzar toda la información	Revisar y reforzar la técnica de inhalación Revisar y reforzar la auto-monitorización y el plan de auto-tratamiento

Modificado de Guía Española par el Manejo del Asma (GEMA 2009). [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)

tratamiento durante el periodo recomendado), que surge de un acuerdo consensuado de la relación médico paciente<sup>(20)</sup>.

La adherencia es, a menudo, considerada una variable dicotómica, evaluada en algunos estudios con puntos de corte entre el 60-80%, pero realmente es una variable continua expresada en diferentes grados y patrones, donde no hay un consenso en el punto de corte para definir escasa o pobre adherencia, usualmente menos del 60 o del 100% de la dosis prescrita<sup>(21)</sup>. En asma el concepto de pobre adherencia esta mayormente aplicado a la terapéutica de mantenimiento, pero la terapia de alivio o de rescate puede también ser altamente problemática.

La adherencia es una variable compleja multifactorial (Fig. 1), en la que influye la variabilidad en el comportamiento humano, donde los estudios que se han preocupado de su análisis han utilizado diferente metodología, por lo que no son comparables, y donde el incumplimiento puede manifestarse en diferentes formas: inconsciente (el enfermo

no ha entendido la pauta o existe una barrera médico-paciente); intencionada (el sujeto no cumple el tratamiento por fobia a la medicación, miedo a los efectos adversos, o porque cree que ya no la precisa), o por el elevado coste de la misma; y el errático, que ocurre con regímenes complejos o que exigen interrupciones frecuentes en la vida cotidiana. También se puede hablar de incumplimiento primario, donde existe una actitud activa en contra del tratamiento, cuyo extremo sería el no retirar el fármaco de la oficina de farmacia; o secundario, donde la actitud negativa no se encuentra tácitamente.

#### Factores asociados a la pobre adherencia

Múltiples factores influyen sobre la adherencia (Tabla 4), pero ninguno de ellos, considerado individualmente, puede explicar la situación de la pobre adherencia. La influencia de los factores psicosociales en el manejo y en los resultados del asma ha sido confirmada en múltiples estudios<sup>(22,23)</sup>. La depresión y la

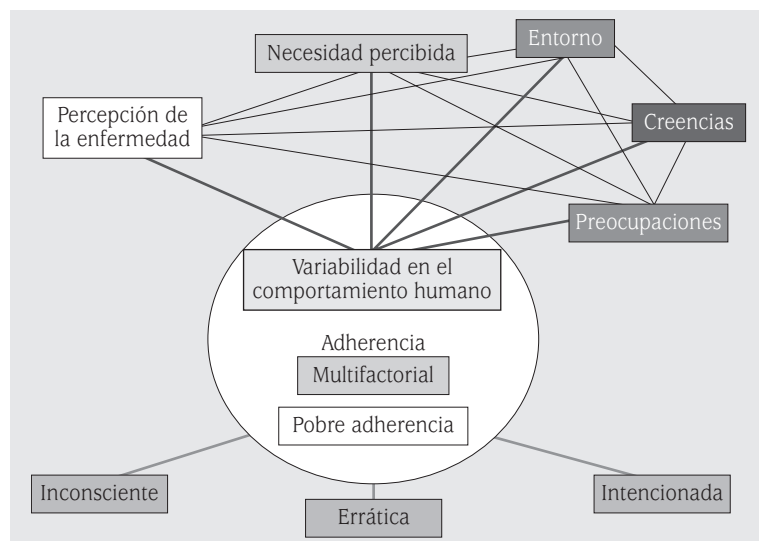


FIGURA 1. La adherencia, una variable multifactorial.

TABLA 4. Factores asociados con pobre adherencia en el asma

**Características asociadas al asma grave:**

- Comienzo temprano/comienzo tardío
- Cronicidad, síntomas diarios, exacerbaciones
- Percepción de síntomas

**Miscelánea:**

- Complejidad en la comunicación médica
- Conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento
- Historia personal y experiencias
- Aceptación de la enfermedad
- Disturbios frecuentes de memoria
- Creencias en salud

**Sociodemográficos:**

- Edad (adolescencia)
- Género (femenino)
- Estado
- Educación, nivel social
- Ingresos, nivel de renta

**Psicopatología:**

- Ansiedad, depresión, pánico, desórdenes psiquiátricos crónicos

**Asociadas al tratamiento:**

- Duración
- Regímenes, número de días, dosis
- Ruta de administración, complejidad
- Potenciales efectos adversos
- Tiempo de actuación para que desaparezcan los síntomas
- Medicinas alternativas
- Polimedicación por otras comorbilidades (incluidas las del asma)

**Asociadas con el médico:**

- Frecuencia y duración de las visitas
- Calidad humana de la relación médico paciente
- Calidad del equipo (especialmente en los planes de educación)
- Interés por la adherencia terapéutica
- Satisfacción profesional
- Estatus social e institucional
- Relación con otros profesionales de salud (AP)

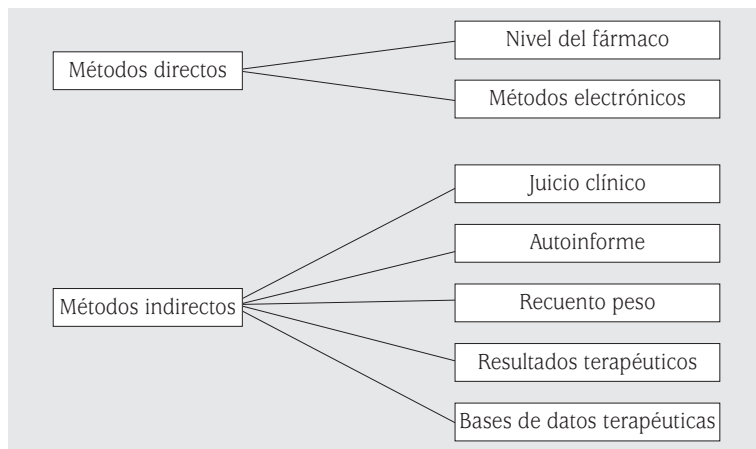
**Rasgos psicológicos:**

- Extraversión, bajo atractivo social
- Percepción del control

Modificado de *Difficult-to-treat severe asthma. Sheffield (UK): The European Respiratory Society; 2011. p. 28-49.*

ansiedad puede que actúen en detrimento del control del asma, aunque las relaciones son complejas y puede que sean bidireccionales;

además de que estos factores puede que actúen sobre otros aspectos del manejo del asma, como son los auto-cuidados y el seguimiento.



**FIGURA 2.** Métodos para medir la adherencia terapéutica.

El mecanismo por el cual actúan los factores psicosociales, particularmente las emociones y los determinantes estresantes de la vida, se encuentran en amplio debate<sup>(24)</sup>, constatándose en algunos trabajos como el de Ritz y cols.<sup>(25)</sup>, la contracción de la vía aérea central en relación con estímulos desagradables, sin asociación con otros indicadores de patología en la vía aérea. Además, los factores psicosociales se han relacionado también con la susceptibilidad a las infecciones, las enfermedades sistémicas, con el incremento del componente inflamatorio en el asma, con la modulación de la respuesta inmune por vía neuronal y hormonal, y con la disminución de la sensibilidad a los corticosteroides como resultado de una inapropiada función y/o expresión del receptor<sup>(26)</sup>.

De los variados estudios realizados, para intentar identificar al sujeto con pobre adherencia, no se ha podido determinar un retrato robot que identifique al paciente incumplidor, salvo una larga lista que está relacionada con tres variables principales: la actitud y el conocimiento del personal sanitario, la singularidad del paciente y las características del régimen terapéutico; de tal modo, que tomar la medicación no es algo arbitrario sino algo complejo que engloba, múltiples componentes del entorno (percepción de la enfermedad, necesidad percibida, creencias y preocupaciones), que dan como resultado una toma de decisión<sup>(27)</sup>, tomar la medicación.

### ¿Cómo medir la adherencia?

La adherencia engloba dos conceptos, cumplimiento de dosis y forma de administración, y la duración del tratamiento.

Teóricamente, el máximo cumplimiento terapéutico, en relación con la dosis prescrita para cualquier forma de administración, estaría reflejado en la relación porcentual entre dosis cumplimentadas y prescritas, que sería del 100 % si ambos, numerador y denominador, fueran evidentemente iguales. Sin embargo, las cosas se complican cuando el paciente no se acuerda, o falsea los datos por vergüenza o por temor a ser enjuiciado o quedar mal ante el médico.

No existe un patrón oro para la medición de la adherencia, y, si lo hubiera, tendría que tener una sensibilidad y una especificidad superior al 80 %.

Existen diferentes métodos para ponderar la adherencia pero, en general, pueden dividirse en directos e indirectos (Fig. 2). La elección de un método u otro dependerá del entorno en el que se vaya a utilizar y en ocasiones será necesaria una combinación de ambos.

### Métodos indirectos

Los métodos indirectos son menos fiables que los métodos directos, pero son sencillos y baratos. No son objetivos, por lo que tan solo identifican una parte de los incumplidores, y están basados en el cómputo o en la entrevista

Test de cumplimiento autocomunicado Test de Haynes-Sackett
Test de Batalla Conocimiento sobre la enfermedad del paciente
Test de Hermes
Test de Morisky-Green-Levine (MAQ)
Test de adherencia SMAQ
Escala de adherencia (MARS)

**FIGURA 3.** Cuestionarios autoreferidos para medir la adherencia terapéutica. MAQ: cuestionario de adherencia a la medicación; SMAQ: cuestionario de adherencia a la medicación en Sida; MARS: escala informativa de adherencia a la medicación.

clínica. No pueden facilitar una cuantificación, pero si proporcionan una puntuación en la vida real. Comprenden la medición a través del juicio clínico, los autoinformes, los sistemas de recuento y peso, los resultados terapéuticos, y el cálculo con ayuda de las bases de datos farmacéuticas.

Los cuestionarios autoreferidos o autoinformes (Fig. 3), son fiables si el paciente se confiesa incumplidor (valor predictivo positivo); constan en general de preguntas dirigidas a diferentes tipos de patología, y también indudablemente los hay para el asma, de los que muchos son adaptados y otros se han validado al castellano<sup>(28-30)</sup>.

El recuento de comprimidos y rotacápsulas; la medición de la adherencia a través del peso del cartucho, o del contador de dosis (Fig. 4), son un método objetivo, y si bien pueden parecer una magnífica idea, resultan engorrosos, y además no distinguen entre tomar adecuadamente los comprimidos o tirarlos, y en el caso de los aerosoles entre inhalarlos o descargarlos antes de la consulta<sup>(31,32)</sup>. Se han utilizado mucho en investigación, pero comportan importantes sesgos de observación. Sin embargo, son un método suficientemente validado principalmente el de recuento de

comprimidos, utilizado en hipertensión arterial y en farmacias, donde una variante, el sistema MEMS<sup>(33)</sup> (*Monitors Events Medication Systems*), registra la apertura del recipiente informando de la fecha y hora en que se produjo la misma. Es un método caro y sobrevalorado, ya que no garantiza que se tomen los comprimidos; puede abrirse por curiosidad o al enseñárselo a los amigos. Puede asociarse con el recuento de comprimidos y estudiar patrones de cumplimentación.

En el caso de la medicación inhalada, la medición y verificación de la cumplimentación tiene su trascendencia en cuanto a evaluar la sintomatología y subir las dosis de prescripción. Los inhaladores con contador pueden ser objeto de manipulación, pero pueden ser de utilidad, si el contador solo circula y contabiliza cuando se inhala como en el caso del Novolizer® y Genuair®.

La utilización de las bases farmacéuticas para medir la adherencia terapéutica constituye una buena aproximación al problema, sobre todo para la industria farmacéutica, permite conocer el número de nuevos tratamientos y la discontinuidad en los mismos. En nuestro país se consigue una buena aproximación, pues la mayoría de las prescripciones están dentro del régimen del Sistema Nacional de Salud. Además, estas son nominales y desde la introducción de la tarjeta sanitaria es posible conocer el inicio y el final del tratamiento de un paciente determinado. El lado negativo se corresponde, con que a pesar de que se realice la prescripción y que la farmacia lo dispense, no existe la seguridad de que el paciente tome el medicamento en la dosis y forma adecuada. Si permite sin embargo, conocer el gasto sanitario de un fármaco determinado y por tanto las previsiones de mercado, y proporciona un conocimiento global sobre la adherencia de la medicación<sup>(34)</sup>.

### Métodos directos

Los métodos directos se basan en la cuantificación de un fármaco o de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido



**FIGURA 4.** Rotacápsulas, peso del cartucho, contador de dosis, sistema MEMS. MEMS: sistema de administración electrónica de la medicación.



**FIGURA 5.** Tipos de dispositivos electrónicos.

biológico (sangre, orina, saliva o en la piel del paciente).

Son objetivos, específicos, fiables, costosos, complejos, y exactos; están limitados a ciertos fármacos y son útiles en los ensayos clínicos; preferentemente cuando se trata de fármacos con vida media larga, lo que permite, además de valorar el cumplimiento, optimizar rangos terapéuticos en determinados tratamientos.

Es evidente que son el método perfecto para valorar el cumplimiento. Sin embargo, presentan problemas adicionales: son incómodos e invasivos, pueden aparecer falsos resultados al referirse a la última dosis tomada, la concentración puede variar por interacción con otros fármacos, o por variaciones metabólicas

genéticas (teoflina, digoxina, fármacos retrovirales, tuberculostáticos, antidepresivos). Además, pueden detectarse falsos adherentes, ya que el sujeto, al saberse vigilado, puede sobreestimar el cumplimiento.

En el caso de la medicación inhalada, el método directo de cuantificación de la adherencia, es referido a los dispositivos electrónicos. Son aparatos mecánicos, que monitorizan automáticamente el uso de los aerosoles presurizados (*Nebulizer Chronolog*) o de los de polvo seco (*Turbo-Inhaler-computer* y el *Diskus Adherente Logger*) (Fig. 5). Existe una variedad de mecanismos electrónicos, preferentemente para MDI (cartuchos presurizados de dosis controlada), aunque ya hay para todos los sistemas

con diferencias más o menos significativas en sus características, tanto para la información proporcionada como en la posterior recogida de los datos. Los cuestionarios y el peso del cartucho pueden proporcionarnos medidas objetivas, pero no reflejan el patrón de uso. Además, algunos estudios comparando las mediciones electrónicas con la recogida del peso del cartucho han demostrado que este método caracteriza un buen número de sujetos como adherentes de modo inadecuado<sup>(35)</sup>.

## CONCLUSIONES

Resulta evidente que son variadas las razones que pueden justificar la intervención mediante planes educativos en procesos crónicos, y el asma es uno de ellos.

Para que el tratamiento de los pacientes que padecen asma sea adecuado han de tomar medicación de forma continua, evitar agentes precipitantes y realizar los cambios oportunos en la terapia en caso de deterioro o agudización, por lo que es necesario aprender un cierto grado de conocimientos y habilidades, que deberán trasladar a la práctica en incorporar dentro de las rutinas del tratamiento cotidiano.

La adherencia a los tratamientos depende, en gran medida, de la conducta del paciente. Sin embargo, mantiene también una estrecha relación con la conducta del clínico, al menos en el aspecto en el que éste pretenda influir en lo que el paciente haga; de manera que educación y adherencia tienen un importante nexo de unión en el tratamiento de las enfermedades crónicas y en el asma en particular. Además, la medición de la adherencia en el asma es un reto para los clínicos implicados en esta entidad, ya que un alto porcentaje de las decisiones diagnósticas y terapéuticas pueden verse comprometidas sin una cuantificación y comprobación de la misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008; 31: 143-78.
2. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1337-48.
3. Cano De la Cuerda R, Useros Olmo AI, Muñoz Hellín E. Eficacia de los programas de educación terapéutica y de rehabilitación respiratoria en el paciente con asma. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (11): 600-6.
4. Powell H, Gibson PG. Options for self management education for adults with asthma (Review). En: *The Cochrane Library* 2009, Issue 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Última visita 08072013.
5. Barthwal MS, Katoch CDS, Marwah V. Impact of optimal asthma education programme on asthma morbidity, inhalation technique and asthma knowledge. *J Assoc Physicians India*. 2009; 57: 574-6, 579.
6. Gibson PG, Powell H, Wilson A, Abramson MJ, Haywood P, Bauman A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Review). En: *The Cochrane Library* 2009, Issue 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Última visita 08072013.
7. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, Bradley J, Leven Ch, Schechtman KB. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1095-9.
8. Jones MA. Asthma self management patient education. *Respir Care*. 2008; 53 (6): 778-84.
9. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR). Guía española para el manejo del asma. GEMA. SEPAR. 2009.
10. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline of the Management of Asthma. A national clinical guideline. BTS 2008. Revised January 2012: 99-103. Disponible en: <http://www.brit-thoracic.org.uk>. Última visita 09072013.
11. Van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, Van Herwaarden CLA, Seydel ER. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns*. 2001; 43: 161-9.
12. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: S94-138.

13. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004; 59: 922-4.
14. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, et al. En calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2003). *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 1-42.
15. Gibson PG, Powell H, Wilson A, Hensley MJ, Abramson MJ, Bauman A, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma (Review). En: *The Cochrane Library* 2008, Issue 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Última visita 08072013.
16. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care*. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979.
17. Uldry C, Leuenberger P. De l'observance à l'adhésion thérapeutique dans l'asthme. *Med et Hyg*. 1997; 55: 2316-9.
18. Tourette-Turgis C, Rebillon M, Pereira-Paulo L. De l'adhésion à l'observance thérapeutique: Réunir les conditions d'une primo-observance et développer une multiplicité d'interventions dans la durée. *Counselling, Santé et Développement*. 2005; 1: 1-8.
19. Trostle JA. Medical compliance as an ideology. *Soc Sci Med*. 1988; 27: 1299-308.
20. Bourdin A, Halimi L, Vachier I, Paganin F, Lamouroux A, Gouitaa M, et al. Adherence in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 1566-74.
21. Foster JM, Lavoie KL, Boulet LP. Treatment adherence and psychosocial factors. In: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editors. *Difficult-to-treat severe asthma*. Sheffield (UK): The European Respiratory Society; 2011. p. 28-49.
22. Steptoe A. Psychological aspects of bronchial asthma. In: Rachman F, ed. *Contributions to Medical Psychology*. Vol. 3. Oxford: Pergamon Press; 1984. p. 7-30.
23. Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, et al. NHLBI workshop summary. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 249-52.
24. Ritz T, Steptoe A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosom Med*. 2000; 62: 808-15.
25. Ritz T, Kullowatz A, Goldman MD, et al. Airway response to emotional stimuli in asthma: the role of the cholinergic pathway. *J Appl Physiol*. 2010; 108: 1542-9.
26. Haczku A, Panettieri RA Jr. Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 550-8.
27. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006; 130 (1 Suppl): 65S-72S.
28. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16: 605-13.
29. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology and Health*. 2002; 17: 17-32.
30. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 325-31.
31. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 1559-64.
32. Spector SL, Kinsman R, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 65-70.
33. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1218-24.
34. Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder en dos farmacias rurales. *Pharmaceutical Care España*. 2006; 8: 62-8.
35. Julius SM, Sherman JM, Hendeles L. Accuracy of three electronic monitors for metered-dose inhalers. *Chest*. 2002; 121: 871-6.

# TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y EN LA EXACERBACIÓN ASMÁTICA

M<sup>a</sup> Ángeles Ruiz Cobos, M<sup>a</sup> Belén Arnalich Jiménez, Álvaro Casanova Espinosa

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances experimentados en el tratamiento del asma durante las últimas décadas, en la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo de la enfermedad. Las guías nacionales e internacionales coinciden en que es posible alcanzar el control del asma, durante largos períodos, si se elige el tratamiento farmacológico idóneo; se evitan los factores desencadenantes de las crisis; se educa al paciente para hacer frente a su enfermedad y, se supervisa y adecúa la atención sanitaria que recibe el paciente<sup>(1-3)</sup>. Por tanto, los objetivos del tratamiento del asma no solo deben ir encaminados a alcanzar el control actual, minimizando las manifestaciones clínicas y funcionales, sino también a evitar el deterioro del paciente a largo plazo (riesgo futuro) previniendo las exacerbaciones, la pérdida progresiva de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento<sup>(2)</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA

Los fármacos que se utilizan en el asma y que se comentan en adelante se clasifican según su forma de actuar en dos grupos. En primer lugar, los fármacos de mantenimiento o controladores que actúan sobre la inflamación y que, utilizados a diario, son capaces de mantener la enfermedad estable a largo plazo. En este grupo se incluyen los glucocorticoides inhalados (GCI), los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (LABA), los modificadores de los leucotrienos, las teofilinas, los anticuerpos monoclonales anti-IgE, los glucocorticoides sistémicos y las cromonas<sup>(1)</sup>. En segundo lugar, los fármacos de alivio también denominados de rescate, que actúan como broncodilatadores

de acción rápida y que se utilizan de forma puntual para aliviar los síntomas o como primera elección en las exacerbaciones. En este grupo se incluyen los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA), los anticolinérgicos inhalados de acción corta, las teofilinas y los glucocorticoides sistémicos<sup>(4)</sup>.

### Fármacos de mantenimiento (controladores o preventivos) *Glucocorticoides inhalados (GCI)*

Los GCI utilizados solos o en combinación con otros fármacos se consideran en el momento actual la base del tratamiento del asma. Actúan fijándose a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos de las células diana, bloqueando la transcripción genética de diversos mediadores de la inflamación e inhibiendo sus efectos<sup>(4,5)</sup>. Diferentes estudios han demostrado su eficacia reduciendo los síntomas de asma, el grado de hiperrespuesta bronquial, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones, y las muertes por asma, a la vez que mejoran la calidad de vida y la función pulmonar<sup>(1,2)</sup>.

Los glucocorticoides disponibles para su administración por vía inhalada son beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida, flunisolida y mometasona. Los diferentes tipos de GCI difieren en potencia y biodisponibilidad, pero la trascendencia clínica de este hecho es muy escasa cuando se usan a dosis equipotentes<sup>(1,6)</sup>. En la tabla 1 se especifican las dosis recomendadas y las equivalencias.

En general, la curva dosis-respuesta de cualquiera de los GCI disponibles tiende a aplanarse a dosis altas, lo que sugiere que el beneficio terapéutico se logra con estos fármacos a dosis relativamente bajas (equivalentes a 400

TABLA 1. Dosis equipolentes de los GCI en el adulto

Fármaco	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona HFA	200-500	> 500-1.000	> 1.000-2.000
Budesonida	200-400	401-800	> 800-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	> 500-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	> 320-1.280
Mometasona	200	400-800	> 800-1.200

Modificado de referencia 1. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>.

µg/día de budesonida), mientras que las dosis más elevadas no solo, no aportan beneficios terapéuticos, sino que producen más efectos secundarios<sup>(1)</sup>. Por otro lado, que existen variaciones individuales en la respuesta a los GCI inhalados y que algunos pacientes requieren dosis mayores para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Además, algunos estudios aislados han sugerido que, con dosis mayores de GCI se prevenían mejor las exacerbaciones<sup>(7)</sup>. Estas observaciones se han relacionado con una susceptibilidad individual en la respuesta a estos fármacos debida, entre otros factores, a la existencia de diferentes fenotipos asmáticos<sup>(8)</sup>.

Los GCI se toleran bien y tienen pocos efectos secundarios que suelen depender de la dosis y rara vez aparecen con dosis diarias de 400 µg/día de budesonida o su equivalente<sup>(1,4,5)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son los locales como la disfonía, la candidiasis oral o la tos irritativa, cuya incidencia disminuye con los enjuagues de la boca y faringe tras cada inhalación, el uso de cámaras espaciadoras, o el empleo de dispositivos de inhalación, que reducen el depósito orofaríngeo. Entre los efectos secundarios sistémicos se incluyen la supresión adrenal, la osteoporosis, las cataratas, el glaucoma y la atrofia cutánea<sup>(1,4,5)</sup>.

Los GCI también son efectivos en el tratamiento de las crisis asmáticas. Se ha podido demostrar que la combinación de altas dosis de GCI, junto con salbutamol, ofrece una mayor broncodilatación que la administración de salbutamol de forma aislada, confirmando be-

neficios adicionales a la adición de glucocorticoides sistémicos, principalmente en pacientes con crisis de asma más severas. Sin embargo, se necesitan más estudios para documentar el papel de los GCI en este campo<sup>(9)</sup>.

#### Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (LABA)

Los LABA son fármacos que actúan activando de forma selectiva los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de la célula, incrementando el AMP cíclico intracelular y produciendo la relajación del músculo liso bronquial. Además, disminuyen la permeabilidad vascular, modulan la liberación de mediadores inflamatorios desde los mastocitos (histamina, leucotrienos y PG-D4) y mejoran el aclaramiento mucociliar<sup>(5)</sup>.

En este grupo se incluyen salmeterol, formoterol e indacaterol. La duración de la broncodilatación que producen se debe a su naturaleza lipofílica que les permite mantenerse disueltos en la capa lipídica de la membrana plasmática y liberarse lentamente, asegurando el bloqueo prolongado del receptor. Respecto a la rapidez de acción, se relaciona con la eficacia intrínseca del fármaco<sup>(4,5,10)</sup>.

Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos son fármacos seguros y, por lo general, bien tolerados y sus efectos secundarios son infrecuentes: taquicardia y temblores musculares, que suelen desaparecer con la administración prolongada; nerviosismo, cefaleas, prolongación del intervalo QT, arritmias, hipocalcemia, hiperglucemia y broncoconstricción paradójica<sup>(1)</sup>.

Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia en el paciente con asma. Diversos estudios pusieron de manifiesto un aumento de la mortalidad en pacientes asmáticos tratados con salmeterol, sobre todo cuando éste se utilizaba sin GCI asociado<sup>(11,12)</sup>. Esta observación se ha relacionado con la falta de tratamiento antiinflamatorio concomitante<sup>(13)</sup> y ha determinado que, de forma generalizada, en las diferentes recomendaciones y guías de manejo del asma se advierte del riesgo de utilizar los LABAs en monoterapia en esta enfermedad<sup>(1-3)</sup>.

Por otro lado, se ha podido demostrar que los LABA son los fármacos más eficaces de los que se combinan con los GCI. Diferentes estudios demostraron que añadir un LABA al tratamiento en pacientes mal controlados con dosis bajas o medias de GCI mejoraba la función pulmonar y reducía los síntomas, el uso de medicación de rescate y el número de exacerbaciones, alcanzándose el control del asma en más pacientes, de forma más rápida y con menos dosis de GCI que cuando administraban GCI solos<sup>(14,15)</sup>. Es por eso que la combinación GCI + LABA a día de hoy, constituye la primera elección del tratamiento desde el escalón 3 del esquema terapéutico en la mayoría de las guías.

### ***Combinaciones de corticoides inhalados y agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (LABA)***

Por otro lado, diferentes estudios demostraron los beneficios de la terapia combinada en un mismo dispositivo frente a la administración de ambas sustancias por separado<sup>(16)</sup>. Además, la administración de la combinación GCI y LABA en un mismo dispositivo favorece la adherencia al tratamiento<sup>(17)</sup> y evita el riesgo de la monoterapia. En estas últimas décadas se han desarrollado diferentes dispositivos de inhalación que combinan GCI y LABA. Las combinaciones disponibles en el mercado actual son fluticasona-salmeterol, budesonida-formoterol y beclometasona ultrafina-formoterol, en diferentes dosis y dispositivos de inhalación, tanto en polvo seco (las dos primeras), como en car-

tuchos presurizados (fluticasona-salmeterol y beclometasona ultrafina-formoterol).

Debido al rápido inicio de acción del formoterol, la combinación budesonida-formoterol puede utilizarse como medicación de mantenimiento y a demanda al mismo tiempo<sup>(1,2)</sup>. Ninguna de las combinaciones disponibles en el mercado debe ser utilizada a demanda sin que el paciente reciba de forma concomitante la misma medicación de control<sup>(4,5)</sup>.

### ***Antileucotrienos (ALT)***

Los cisteinil-leucotrienos son el resultado de la acción de la 5-lipooxigenasa, sobre el ácido araquidónico liberado por diferentes células inflamatorias ante determinados estímulos antigénicos. Al unirse a sus receptores específicos desencadenan broncoconstricción, secreción de moco, exudación plasmática y reclutamiento de eosinófilos. Existen dos tipos de ALT, los que actúan como antagonistas de los receptores cisteinil-leucotrienos (montelukast, pranlukast y zafirlukast) y los inhibidores de la 5-lipooxigenasa (zileuton)<sup>(4,5)</sup>. Su vía de administración es oral.

A los ALT se les atribuyen propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras de moderada potencia, contribuyendo a mejorar la tos, la función pulmonar y a reducir el número de exacerbaciones. Debido a su efecto antiinflamatorio, disminuye los niveles de eosinófilos en sangre y en esputo inducido. Además, en los últimos años se ha descrito un posible efecto sobre el remodelado en el asma<sup>(18)</sup>. Su eficacia es menor que la de dosis bajas de GCI cuando se administran solos<sup>(19)</sup> pero su acción antiinflamatoria se potencia cuando se administran en asociación. Como tratamiento añadido, hacen posible que se reduzcan las dosis GCI mejorando el control de la enfermedad<sup>(20)</sup>, aunque no se debe olvidar que la asociación GCI-ALT es menos eficaz que la asociación GCI-LABA<sup>(21)</sup>.

También se ha observado que los ALT pueden ser especialmente eficaces en pacientes con asma inducida por el ácido acetil salicílico o por el ejercicio y, más recientemente, se ha sugerido una mayor eficacia en pacientes

asmáticos con obesidad<sup>(22)</sup> y en aquellos asmáticos que continúan fumando<sup>(23)</sup>. Además, tienen una particular acción beneficiosa sobre la rinitis que acompaña al asma, por lo que se han incluido como alternativa en el tratamiento de la rinitis en las últimas guías publicadas<sup>(1,2,24)</sup>.

Los ALT son fármacos seguros y bien tolerados, aunque es preciso tener en cuenta que zarflucast puede afectar a la función hepática. Por otro lado, la posible asociación descrita del tratamiento con montelukast y el síndrome de Churg-Strauss<sup>(25)</sup> sigue siendo controvertida y, aunque se ha argumentado que podría deberse a la manifestación de la enfermedad preexistente tras la disminución o suspensión del tratamiento con esteroides orales, sigue debatiéndose la posibilidad de una asociación causal<sup>(26)</sup>.

### **Anticuerpos anti-IgE (omalizumab)**

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado frente a la IgE que actúa uniéndose de forma selectiva al dominio Cε3 de la IgE libre, impidiendo su unión a los receptores celulares de alta afinidad (FcεR1), situados en la superficie de los mastocitos y basófilos, evitando así, la degranulación y liberación de mediadores inflamatorios y broncoconstrictores.

Los ensayos disponibles sobre eficacia clínica y la seguridad demuestran que omalizumab reduce las dosis requeridas de GCI, el número de exacerbaciones y de hospitalizaciones y, mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes asmáticos graves<sup>(4,27)</sup>.

Omalizumab está indicado en la actualidad como tratamiento adicional, en pacientes con asma no controlada a pesar del tratamiento correcto y del cumplimiento de la medicación con dosis altas de GCI en combinación con un LABA y un ALT, mayores de 12 años, sensibilizados al menos a un alérgeno perenne y con cifras de IgE entre 30 y 1.500 UL/ml<sup>(28,29)</sup>.

Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas dependiendo de la dosis que se calcula, en función de las cifras de IgE total

en suero y del peso del paciente. Los efectos adversos son poco frecuentes y, principalmente, locales (en la zona de la inyección subcutánea). Se han descrito casos de urticaria y anafilaxia (1-2/1.000 pacientes tratados). Como medidas de seguridad, debido a que el 75 % de las reacciones anafilácticas ocurrieron en las 2 horas siguientes a las 3 primeras dosis, se recomienda la monitorización durante las 2 horas posteriores a las 3 primeras dosis y durante media hora después de las subsiguientes. Esta medida preventiva es muy aconsejable<sup>(4)</sup>.

### **Metilxantinas**

Las metilxantinas (teofilina y mepifilina) son inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa que actúan impidiendo la degradación del AMPc intracelular, favoreciendo así, su efecto broncodilatador. También se les atribuye un modesto efecto antiinflamatorio<sup>(30)</sup>. Su eficacia es menor que la de los GCI a dosis bajas y, aunque añadidos a éstos, inducen una mejoría en la función pulmonar<sup>(31)</sup> son menos eficaces que los LABAs cuando se combinan con GCI<sup>(17,32)</sup>. En el momento actual, su empleo ha quedado relegado a los escalones finales del tratamiento y siempre como fármaco a añadir, debido a su estrecho margen terapéutico y su perfil de seguridad y tolerancia<sup>(4,5)</sup>.

### **Glucocorticoides sistémicos**

Los glucocorticoides sistémicos suprimen, controlan y revierten la inflamación bronquial, incrementan el número y la sensibilidad de los receptores β<sub>2</sub>-adrenérgicos, e inhiben la migración y función de las células inflamatorias, especialmente la de los eosinófilos. Su uso a largo plazo conlleva importantes efectos secundarios como osteoporosis secundaria, diabetes metaesteroidea, supresión adrenal, obesidad, cataratas, glaucoma, depresión, atrofia de la piel y estrías cutáneas, debilidad muscular, hipertensión, úlcera péptica, y síndrome de Cushing<sup>(4,5)</sup>.

Como medicación de mantenimiento a largo plazo, solo deben utilizarse en los pacientes con asma de control difícil y una vez agotadas

otras posibilidades terapéuticas. Se prefieren las preparaciones orales a las parenterales<sup>(1)</sup>. En cuanto a su manejo práctico, la dosis se debe reducir lo más rápidamente posible hasta su interrupción y se debe tratar preventivamente la osteoporosis cuando se administran de forma prolongada<sup>(3)</sup>.

### **Cromonas**

Otros fármacos como las cromonas (cromoglicato disódico y el nedocromil sódico), de eficacia significativamente inferior a la de los GCI han caído en desuso y tienen, hoy día, un papel muy limitado en el tratamiento del asma<sup>(1)</sup>. Constituyen la segunda elección en el asma inducida por el ejercicio y también pueden utilizarse ante una exposición inevitable a algún alérgeno conocido<sup>(1,2)</sup>.

### **Anticolinérgicos de acción prolongada**

Los anticolinérgicos actúan bloqueando la unión de la acetilcolina (ACh) a los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial, induciendo la broncodilatación por disminución del tono vagal. Tradicionalmente, la ACh no se ha considerado un regulador de la inflamación de la vía aérea aunque esta visión se ha cambiado en los últimos años, y existen evidencias que demuestran que el sistema colinérgico no neuronal está presente en las células inflamatorias de la vía aérea<sup>(33)</sup>. Algunos estudios recientes han objetivado la eficacia del anticolinérgico de acción prolongada tiotropio, como terapia añadida al resto de tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador en el asma<sup>(34-36)</sup>. Así, se ha sugerido que podría estar indicado en casos de asma grave, con obstrucción crónica al flujo aéreo y, preferentemente, con predominio de inflamación neutrofílica, y en casos de asociación con la EPOC.

### **Inmunoterapia hiposensibilizante**

La guía española para el manejo del asma (GEMA) establece su indicación en los escalones terapéuticos 2 a 4, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalergenos comunes, clínicamen-

te relevante, y con una técnica de realización correcta. La inmunoterapia puede conseguir una reducción en el número de exacerbaciones en pacientes bien seleccionados, con sensibilización a un solo alérgeno (de preferencia, pólenes), jóvenes, con rinitis y asma no grave alérgicas y pobre respuesta al tratamiento. Su vía de administración es subcutánea o sublingual<sup>(37)</sup>.

### **Fármacos de alivio o de rescate Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA)**

En España sólo hay comercializados 2 fármacos de este grupo: salbutamol y terbutalina. El efecto de los SABA se inicia a los 3-5 minutos de su administración, con un pico a los 30-90 minutos, finalizando su acción a las 4-6 horas. Sus efectos secundarios son similares a los que se han indicado para los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada<sup>(5)</sup>.

Estos fármacos son el tratamiento de elección para el alivio puntual de los síntomas en todos los escalones de tratamiento, en las exacerbaciones y en la prevención de los síntomas inducidos por el ejercicio<sup>(1,2)</sup>. No se recomienda el uso de un SABA de forma pautada a largo plazo como tratamiento de mantenimiento. Un aumento de su utilización alerta de la necesidad de revisar el tratamiento de base<sup>(1)</sup>. El uso continuado de un SABA puede provocar tolerancia al efecto broncodilatador, incluso en presencia de un tratamiento con GCI.

### **Anticolinérgicos de acción corta**

Los anticolinérgicos de acción rápida utilizados para el asma son el bromuro de ipratropio y el bromuro de oxitropio. Como broncodilatador de rescate son menos efectivos que los  $\beta_2$ -adrenérgicos y su efecto es más lento. Aunque su comienzo de acción aparece a los 5 minutos de la administración, necesita entre 30-60 minutos para alcanzar su efecto máximo. El bromuro de ipratropio es el anticolinérgico con el que más experiencia existe, presenta rapidez de acción y puede adminis-

trarse por vía inhalada. Están especialmente indicados como medicación de alivio como alternativa a los  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración en pacientes que presentan efectos secundarios importantes con éstos<sup>(1,2)</sup>.

Algunos estudios han mostrado que, durante las crisis, la administración precoz de un anticolinérgico asociado a los  $\beta_2$ -adrenérgicos puede proporcionar un beneficio adicional como broncodilatador y reducir de forma significativa los ingresos hospitalarios tanto en población adulta como en pediátrica<sup>(38,39)</sup>. Este beneficio sobre todo se observa en las exacerbaciones graves y muy graves<sup>(40)</sup>. Trabajos más recientes sugieren que la triple administración de bromuro de Ipratropio, flunisonida y salbutamol a altas dosis produce un efecto beneficioso adicional, mejorando la función pulmonar, sobre todo en pacientes con FEV<sub>1</sub> menor del 30 % del valor teórico<sup>(41)</sup>.

Aunque los efectos secundarios de los anticolinérgicos son poco frecuentes, puede aparecer, sequedad de boca, molestias faríngeas, cefaleas, estreñimiento, retención urinaria o aumento de la presión intraocular (hay que tener una especial precaución en los pacientes con glaucoma).

### ***Teofilinas de acción corta***

En la actualidad no se recomienda la administración de teofilinas en el tratamiento de la crisis asmática debido a que produce importantes efectos adversos, sin beneficios añadidos al tratamiento estándar<sup>(1,3)</sup>.

### ***Glucocorticoides sistémicos***

Estos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones graves y moderadas, previniendo la progresión de la crisis, reduciendo los reingresos en urgencias, las hospitalizaciones y la mortalidad, cuando se administran dentro de la primera hora de atención en el servicio de urgencias<sup>(42)</sup>.

Los glucocorticoides sistémicos pueden administrarse, tanto por vía parenteral como oral. Los glucocorticoides orales son, general-

mente, tan eficaces como los administrados por vía parenteral, sin que varíe el pronóstico o la función pulmonar. Requieren al menos 4 horas para producir una mejoría clínica y es la vía de administración recomendada por ser la más barata.

### **Sistemas de inhalación**

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento del asma pueden ser administrados por diferentes vías, inhalada, oral o parenteral. La ventaja que aporta la vía inhalada es que el fármaco llega directamente a la vía aérea en altas concentraciones con menos riesgos de efectos sistémicos.

La medicación inhalada está disponible en diferentes sistemas de inhalación.

1. Los inhaladores de cartucho presurizado (pMDI) que producen partículas entre 2 y 4  $\mu$ . Estos sistemas tienen la ventaja de reducir el depósito oral y el correspondiente mayor depósito pulmonar<sup>(1)</sup> y el inconveniente de precisar de un buen entrenamiento para coordinar la inhalación y la activación del dispositivo. Para pacientes con problemas de coordinación, existen cámaras de inhalación que se acoplan a los cartuchos presurizados y permiten mejorar su eficacia.
2. Dispositivos de polvo seco (partículas entre 1 y 2  $\mu$ ), son más fáciles de utilizar y requieren menos coordinación pero un flujo inspiratorio mayor<sup>(1)</sup>. En pacientes con flujo inspiratorio por debajo de 30 l/min se recomienda el empleo de inhaladores de cartucho presurizado (con o sin cámara espaciadora) o nebulizadores<sup>(1,2)</sup>.
3. Nebulizados mediante un compresor neumático o tipo *jet* (de alto flujo, entre 10 y 12 l/min, o de bajo flujo, entre 6-7 l/min) y ultrasónicos. La vía nebulizada se recomienda además de en los niños y en los ancianos; en la crisis asmática grave, debido a la agitación o el distrés respiratorio que presentan estos enfermos<sup>(5)</sup>, o a la dificultad en la coordinación para el manejo del inhalador MDI.

TABLA 2. Tratamiento escalonado del asma

Escalón terapéutico	Primera opción	Alternativa
Escalón 1	SABA a demanda	
Escalón 2	GCI a dosis baja	ALT
Escalón 3	GCI a dosis baja + LABA	GCI a dosis medias GCI a dosis baja + ALT
Escalón 4	GCI a dosis media + LABA	GCI a dosis media + ALT
Escalón 5	GCI a dosis altas + LABA	
Escalón 6	Añadir: ALT y/o teofilinas y/o omalizumab	
	GCI a dosis altas + LABA + GCO	
	Añadir: ALT y/o teofilinas, y/o omalizumab	

*\*Modificado de referencia 2. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>. SABA: agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina); LABA: agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (salmeterol, formoterol); GCI: glucocorticoides inhalados (beclometasona, budesonida, fluticasona, ciclesonida); GCO: glucocorticoides orales; ALT: antileucotrienos (montelukast, zafirlukast).*

## TRATAMIENTO DEL ASMA ESTABLE

### Esquema del tratamiento escalonado del asma

De forma generalizada, las guías de tratamiento del asma<sup>(1-3,42)</sup> proponen una estrategia del tratamiento escalonado ajustado al nivel de control, que consiste en incrementar la dosis o el número de fármacos hasta conseguir el control y, una vez alcanzado y mantenido en el tiempo (aproximadamente, de 3 a 6 meses), reducir de forma progresiva la dosis o el número de fármacos, para mantener al paciente controlado con la mínima medicación posible. Aunque el número de escalones terapéuticos puede variar de una a otra guía, no hay diferencias significativas entre ellas (Tabla 2).

La terapia inicial de mantenimiento debe instaurarse en función de la gravedad o del grado de control de la enfermedad cuando el paciente ya esté recibiendo un tratamiento. El escalón inicial, en la mayoría de los pacientes que no han recibido tratamiento previo y tienen síntomas de asma persistente, es el escalón 2, pero si el paciente se encuentra muy sintomático o acude para su valoración inicial tras una crisis, debe considerarse la prescripción de una pauta corta de glucocorticoides

sistémicos junto con GCI o la combinación (escalón 3), con el objeto de alcanzar el control lo antes posible<sup>(4)</sup>.

Durante el seguimiento, el tratamiento se irá modificando, según el control alcanzado en cada revisión. Si un paciente no está controlado, se debe subir de escalón de forma rápida para alcanzarlo y, cuando lleva al menos tres meses bien controlado se podría bajar un escalón. Si el paciente está parcialmente controlado, habría que considerar un incremento en el tratamiento valorando los riesgos y beneficios, y teniendo en cuenta el grado de satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado<sup>(4)</sup>.

Para el tratamiento del asma leve intermitente (escalón 1), se recomienda el uso de  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta a demanda. En el asma leve persistente (escalón 2), el tratamiento de elección sería un GCI inhalado a dosis bajas, al no existir evidencias de que el  $\beta_2$ -adrenérgico de acción prolongada aporte beneficios a este nivel<sup>(43)</sup>. Como tratamiento alternativo, sobre todo en los pacientes que no pueden o no quieren utilizar GCI o en los asmáticos con sensibilidad al ácido acetil salicílico, se podría recurrir a un ALT<sup>(1,2)</sup>.

En aquellos pacientes en los que el asma es moderada y no ha sido contralada con dosis bajas de GCI en monoterapia (escalón 3), el tratamiento de elección es la combinación GCI dosis baja más un LABA. En ese mismo escalón aparece como segunda alternativa la administración de dosis medias de GCI. GEMA recomienda realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo beneficio con ambas estrategias. Otras alternativas serían las dosis bajas de GCI más un ALT<sup>(2)</sup>.

Cuando las dosis bajas no son suficientes para el control, se sube al escalón 4 en el que las dos alternativas son GCI dosis moderada más LABA (la recomendada) y GCI dosis moderada más ALT (la alternativa)<sup>(2)</sup>.

A partir del 5º escalón según aparece en el esquema, es obligado el uso de la combinación GCI dosis altas más LABA y, cuando con esta estrategia no se consigue el control, se debe añadir un tercer fármaco: un ALT, omalizumab y/o teofilinas y, en último término, glucocorticoides sistémicos. Se recomienda ir probando fármacos, evaluando parámetros clínicos, funcionales y de inflamación, retirar el medicamento con el que no se ha obtenido respuesta y probar el siguiente. Las guías de práctica clínica actuales no aclaran cuál es la mejor opción pero es preciso tener en cuenta que, a día de hoy, el único fármaco de los recomendados que tiene una evidencia científica probada es omalizumab<sup>(4)</sup>.

Por último, en el nivel 6º de gravedad se emplearán, además de los fármacos indicados, ciclos de glucocorticoides orales, a veces de forma permanente, ajustados a la mínima dosis necesaria para mantener un control aceptable<sup>(1,2)</sup>.

### **Reducción del escalón terapéutico cuando el asma está bien controlada**

El tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control. Por tanto, debe realizarse una estrategia de bajada de fármacos hasta conseguir que se mantenga el control<sup>(1-3)</sup>. Hay pocos datos sobre cuánto,

cuánto y cómo debemos hacer esta reducción del tratamiento en el asma. LA GINA propone ajustar el tratamiento a la baja cuando se logra el control a los 3 meses, pero en algunos casos, por falta de control previo, quizás es más prudente hacerlos tras dos revisiones seguidas con buen control<sup>(4)</sup>.

En el caso de usar sólo glucocorticoides inhalados, se puede bajar la dosis en un 50 % o utilizarlos cada 24 horas<sup>(1,2)</sup>. Cuando se está utilizando una combinación de GCI más LABA o GCI más ALT, la opción más recomendada para no perder el control es reducir la dosis de glucocorticoide hasta la mínima posible, manteniendo el LABA o el ALT y otra opción es suspender el medicamento adicional. Por último, aunque no existe evidencia publicada, las guías indican que el tratamiento antiinflamatorio podría llegar a suspenderse tras un año de mantener el control a dosis bajas<sup>(1-3)</sup>.

### **TRATAMIENTO DE LA CRISIS ASMÁTICA**

Una crisis de asma es un episodio rápidamente progresivo de disnea, tos, sibilancias, dolor torácico o una combinación de estos síntomas. Se caracteriza por una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV<sub>1</sub>)<sup>(2)</sup>.

La valoración de la crisis debe realizarse en dos momentos: al inicio (evaluación estática) y tras el tratamiento (evaluación dinámica). La valoración estática incluye la identificación de los pacientes con riesgo vital (Tabla 3) y el tipo de exacerbación, los signos y síntomas de compromiso vital, la medición objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo y su repercusión en el intercambio gaseoso y, por último, descartar la presencia de complicaciones<sup>(44,45)</sup>. Por otro lado, debe realizarse una evaluación de la respuesta al tratamiento (evaluación dinámica) en la que es necesario comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo con respecto a los valores basales, predecir la respuesta al tratamiento y valorar la necesidad de otras pruebas diagnósticas<sup>(44,45)</sup>. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser preservar la vida del paciente, revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia,

TABLA 3. Factores que predisponen al asma de riesgo vital

- Episodios previos de ingreso en UCI o intubación /ventilación mecánica
- Hospitalizaciones frecuentes en el año
- Múltiples consultas a los servicios de urgencias en el año previo
- Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento.
- Comorbilidad cardiovascular
- Abuso de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta
- Instauración brusca de la crisis
- Pacientes sin control periódico de la enfermedad

Modificado de referencia 2. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>. UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 4. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática

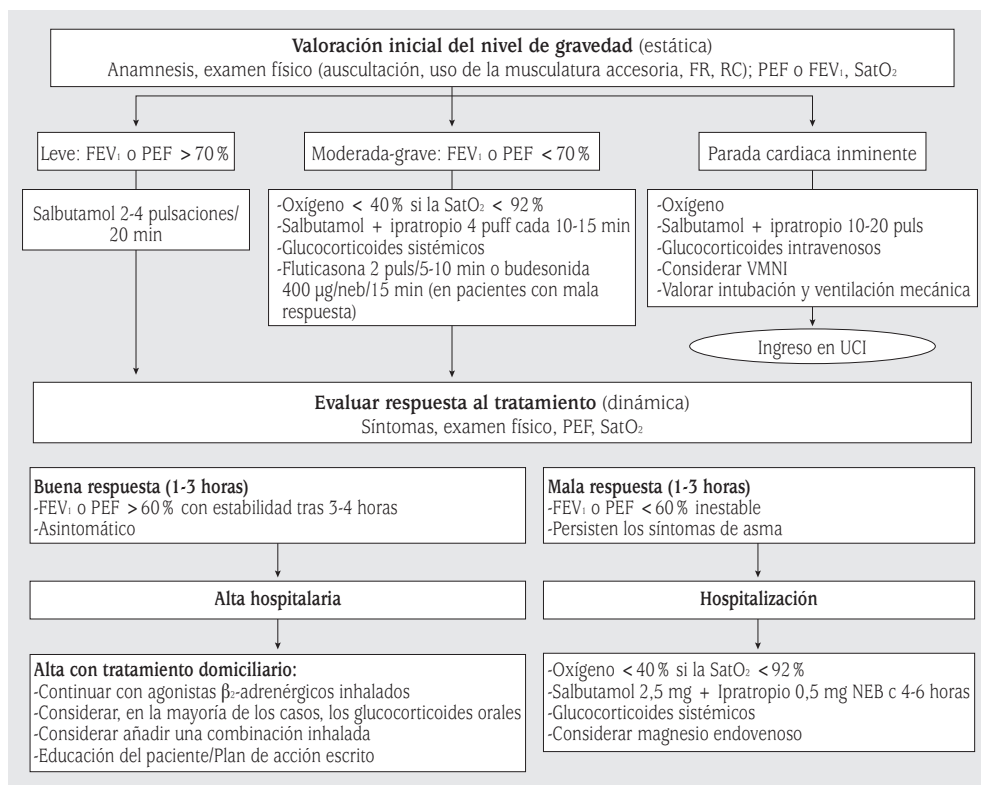
	Leve	Moderada	Grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Al caminar	Al hablar		En reposo
Habla	Párrafos	Frases		Palabras
Frecuencia respiratoria	Incrementada	Incrementada	A menudo > 30 resp/min	
Frecuencia cardiaca	< 100 latidos	100-120 lat/min	> 120 lat/min	Bradicardia
Uso musculatura accesoria	Raro	Frecuente	Frecuente	Movimiento paradójico toraco abdominal
Sibilancias	Moderadas y teleespiratorias	Fuertes	Fuertes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	Puede estar agitado	Habitualmente agitado		Somnolencia o confusión
Pulso paradójico	Ausente	Posible	Probable	Ausencia (fatiga muscular)
	< 10 mmHg	10-20 mmHg	> 25 mmHg	
FEV <sub>1</sub> o PEF* (valores referencia)	> 70 %	70-50 %	< 50 %	
SatO <sub>2</sub> (%)*	> 95 %		90-95 %	< 90 %
PaO <sub>2</sub> mmHg*	Normal		80-60	< 60
PaCO <sub>2</sub> mmHg*	< 40 mmHg		> 40	> 40

La presencia de varios, no necesariamente todos indican la gravedad de la crisis.

Modificado de referencia 1. Global Strategy for asthma management and prevention updated 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>. Los valores marcados con \* están tomados de Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico.

si está presente, lo más rápidamente posible y, posteriormente, instaurar o revisar el plan terapéutico para evitar nuevas crisis<sup>(1,2)</sup>.

En base a la valoración realizada, clasificamos la crisis en distintos niveles de gravedad (Tabla 4) (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Manejo diagnóstico y terapéutico de la agudización asmática (modificado de la guía ALERTA y guía GEMA<sup>(2,44)</sup>). FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; FC: frecuencia cardiaca; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

1. Exacerbación leve: cuando el volumen espiratorio máximo en el primer segundo FEV<sub>1</sub> o el PEF son mayores del 70 % del valor teórico o mejor registro del paciente.
2. Exacerbación moderada de asma: FEV<sub>1</sub> o PEF entre el 50 y el 70 % del valor teórico o mejor registro del paciente.
3. Exacerbación grave: FEV<sub>1</sub> o PEF son menores del 50 % del valor teórico o mejor registro del paciente.

### Tratamiento de la exacerbación leve

Las agudizaciones más leves pueden tratarse, en los servicios de urgencias hospitalarios, en centros de Atención Primaria o incluso en el propio domicilio del paciente, siempre que se asegure una correcta valoración clínica del PEF y de la respuesta al tratamiento en los primeros

30-40 minutos<sup>(2,46)</sup>. Para ello, es fundamental que los pacientes reconozcan los indicadores precoces de exacerbación y que actúen según las indicaciones del plan, que siempre debe incluir la actitud a seguir dependiendo de la respuesta terapéutica. Ante la falta de respuesta o la progresión a una mayor gravedad, obligarán al traslado inmediato del paciente a un servicio de urgencias.

El tratamiento de la crisis leve se basa, fundamentalmente, en la administración de broncodilatadores agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción rápida. En la tabla 5 se muestran las vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de la exacerbación leve<sup>(2,46)</sup>. Aunque no hay consenso sobre el tiempo que se debe esperar para una reevaluación definitiva, parece razonable

**TABLA 5. Vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de la exacerbación leve del asma**

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía	Presentación
Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos acción rápida	Salbutamol	2-4 inhalaciones cada 20 min durante la primera hora.	Inhalador de dosis medida: 100 $\mu$ g por inhalación
	o terbutalina	Posteriormente, 2 inhalaciones cada 3-4 horas 2,5 mg cada 20 min durante la primera hora	Ampollas para nebulizar (2,5 mg por dosis)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona	0,5-1 mg/kg de peso v.o. por 7 días	Tabletas de 5, 20 y 50 mg

- Los pacientes deben disponer de un plan escrito de control de la crisis: esteroide sistémico + broncodilatador
- El empleo de estos fármacos no supele a la terapia combinada para el control a largo plazo
- La falta de control de los síntomas en el corto plazo es indicación para acudir al hospital

*Modificado de la guía ALERTA, referencia 44. Rodrigo GJ et al. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20.*

hacerlo a la hora. En caso de dudas, tras 4-6 horas<sup>(47)</sup>. Una crisis leve no se confirma hasta la resolución de la misma<sup>(48)</sup>.

Si con la evolución es favorable en las dos primeras horas (desaparición de síntomas, PEF superior al 60 % estable) y ésta se mantiene durante las 3-4 horas siguientes, GEMA<sup>(2)</sup> recomienda alta y continuar con tratamiento ambulatorio y no considera necesaria la derivación a urgencias<sup>(2,46)</sup>. Es importante instruir al paciente en el adecuado seguimiento del tratamiento posterior, la revisión de su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación en asma<sup>(49)</sup>.

### **Tratamiento de la crisis asmática moderada-grave**

Cuando los pacientes no presentan una respuesta completa tras la primera hora de tratamiento y se encuentran en el medio extrahospitalario deben ser remitidos al servicio de urgencias. En estos casos la primera acción consiste en administrar oxígeno y un  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta a intervalos regulares para mantener una SatO<sub>2</sub> superior al

90 % valorando la respuesta al tratamiento. En mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad cardiaca, la saturación debe mantenerse por encima del 95 %. No se aconsejan flujos altos de oxígeno (FiO<sub>2</sub> mayor del 35 %) ya que puede inducir hipercapnia, sobre todo en pacientes con obstrucción severa de la vía aérea.

A pesar de su popularidad las nebulizaciones no ofrecen ventajas sobre los cartuchos presurizados, las dosis, se muestran en la tabla 6. La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con pobre respuesta inicial a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos proporciona un incremento significativo de la broncodilatación<sup>(50)</sup>. Formoterol ha demostrado su eficacia sin aumentar los efectos adversos<sup>(51)</sup>, en pacientes con crisis moderadas o graves, aunque hay que tener en cuenta que es considerablemente más caro<sup>(4)</sup>.

Los glucocorticoides sistémicos deben ser administrados precozmente (en la primera hora del tratamiento en Urgencias), según GEMA<sup>(2,44)</sup> excepto en crisis muy leves se deben administrar siempre con el fin de conseguir

**TABLA 6. Vías, dosis e intervalos de administración de los fármacos utilizados en el tratamiento de las exacerbaciones graves y moderadas del asma**

Clase terapéutica	Fármacos	Dosis y vía
<b>Agonistas <math>\beta_2</math>-adrenérgicos inhalados</b>	Salbutamol o terbutalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-8 pulsaciones (100 <math>\mu</math>g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)</li> <li>• 2,5-5,0 mg cada 20 min (NEB intermitente)</li> <li>• 10-15 mg/h (NEB continua)</li> </ul>
	Formoterol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24-36 <math>\mu</math>g (Turbuhale*)</li> </ul>
<b>Anticolinérgicos</b>	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-8 pulsaciones (18 <math>\mu</math>g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)</li> <li>• 0,5 mg cada 20 minutos (NEB intermitente)</li> </ul>
<b>Glucocorticoides sistémicos</b>	Prednisona, hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-40 mg cada 12 horas (v.o.)</li> <li>• 100-200 mg cada 6 horas (i.v.)</li> </ul>
<b>Glucocorticoides inhalados</b>	Fluticasona	2 <i>puffs</i> (250 $\mu$ g/pulsación) cada 10-15 min (IDM + INHAL)
	Budesonida	800 $\mu$ g cada 20 min (NEB)
<b>Sulfato de magnesio sistémico</b>	2 g a pasar en 20 minutos (i.v.)	
<b>Sulfato de magnesio inhalado + Aminofilina</b>	145-384 mg en solución isotónica (NEB) 6 mg/kg a pasar en 30 minutos, seguidos de 0,5-0,9 mg/kg/h	

*Modificado de la guía ALERTA, referencia 44. Rodrigo GJ et al. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20.  
+ Como diluyente de salbutamol nebulizado. IDM: inhalador de dosis medida; INHAL: inhalocámara, aerocámara o cámara de inhalación; NEB: vía nebulizada.*

una mejoría más rápida y evitar las recaídas precoces<sup>(9,52)</sup>. Especialmente se recomiendan si los síntomas o la obstrucción de las vías respiratorias no revierten con  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción rápida inhalados; el paciente estaba recibiendo previamente glucocorticoides orales; cuando se ha tratado la pérdida de control con otras opciones terapéuticas, sin éxito; o si existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales<sup>(53)</sup>. La administración intramuscular puede ser útil en pacientes dados de alta cuando hay preocupación por la adherencia<sup>(54)</sup>. Las dosis recomendadas se muestran en la tabla 6.

Un episodio evaluado como moderado puede presentar una mejora clínica sostenida después de 1 hora sin tratamiento (PEF mayor del 60%, exploración física normal y saturación sin oxígeno mayor del 90%). En estos casos

se puede valorar el alta con glucocorticoides orales y terapia inhalada con agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta y se considerará añadir una combinación inhalada. Se ha demostrado, que prescribir glucocorticoides inhalados al alta junto a los esteroides sistémicos, reduce el riesgo de recaída. Por otro lado, las evidencias más actuales no apoyan el incremento de la dosis de glucocorticoides inhalados en sustitución de los corticoides sistémicos en la exacerbación. Sin embargo, los pacientes que están en tratamiento con esteroides inhalados deben seguir con su tratamiento mientras reciben glucocorticoides sistémicos<sup>(55)</sup>.

El tratamiento de la crisis asmática grave incluye la administración de broncodilatadores (agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta con bromuro de ipratropio) junto con oxígeno y glucocorticoides por vía oral o intravenosa.

Las dosis recomendadas de los fármacos se muestran en la tabla 6.

Hay que valorar el ingreso en UCI cuando exista deterioro o persistencia de los síntomas. Los pacientes con una crisis asmática grave tienen un pico de flujo espiratorio menor del 50 % del teórico. El examen físico y otros signos vitales son importantes indicadores de la gravedad.

Los criterios de ingreso hospitalario deben establecerse después del tratamiento inicial. Aunque no hay consenso sobre el tiempo que hay que esperar, parece razonable hacerlo a la hora y, en caso de duda, a las 4-6 horas. Los criterios de ingreso según la GEMA 2009 y la guía ALERTA<sup>(2,47)</sup> son presentar signos de riesgo vital a pesar del tratamiento recibido; la persistencia de una obstrucción al flujo aéreo superior al 50 %; escasa respuesta clínica; y presentar factores de riesgo para un asma de riesgo vital: exacerbaciones múltiples en el último año, ingresos previos en la UCI, uso de glucocorticoides orales previos a la crisis, duración de los síntomas más de 2 semanas o menos de 2 horas y problemas psicosociales.

## MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Para que tenga éxito el tratamiento del asma a largo plazo es preciso plantear una estrategia que incluya, no solo el tratamiento farmacológico, sino también medidas de control ambiental como la evitación de factores desencadenantes de los síntomas, la supervisión del tratamiento y la aplicación de un programa de educación completo del asma.

### Medidas generales de control ambiental y exposición a desencadenantes

Es importante identificar y reducir la exposición a determinados alérgenos inhalados a los que el paciente ha mostrado sensibilización y a los irritantes que le provocan síntomas. Aunque la evidencia que existe sobre la asociación entre evitación de alérgenos y reducción de la morbi-mortalidad por asma es débil<sup>(47)</sup>, en general se recomienda que se establezcan

medidas que reduzcan la exposición sin que esto interfiera significativamente con la vida del paciente<sup>(1)</sup>.

En estos pacientes, el consejo para dejar de fumar debe ser enérgico y rotundo, tanto al propio paciente como a los padres en caso de niños con asma. Se debe facilitar la ayuda necesaria para conseguirlo<sup>(1,4)</sup>.

Es importante que utilicen con precaución aquellos fármacos que pueden empeorar el control del asma o, incluso, provocar una crisis, como son la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En caso de haber presentado reacción idiosincrásica documentada o existe sospecha clínica fundada de que exista, deben prohibirse. Respecto a los betabloqueantes, se recomienda evitar su administración en asmáticos y, si se usan, hacerlo bajo una estricta supervisión.

A los asmáticos con síntomas en el ejercicio se les recomendará la administración de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración, un buen calentamiento muscular y procurar evitar el frío y el aire seco, así como el ejercicio durante las exacerbaciones para prevenir los síntomas relacionados con el ejercicio.

Se debe aconsejar evitar los alimentos que contengan sulfitos, utilizados con frecuencia para la conservación de bebidas como vino, cerveza, y alimentos como patatas, mariscos y frutos secos, ya que se han relacionado con exacerbaciones graves de asma en pacientes con asma grave y sensible.

### Educación en el asma

Por educación en el asma se entiende la aplicación de un programa interactivo y continuo que combine enseñanza, consejos y técnicas de modificación de comportamientos con objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico y conseguir el control. Dada la importancia del tema se ha dedicado un capítulo aparte en esta monografía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention update

- ted 2008 (on line). Available from URL: <http://www.ginasthma.org>
2. Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>
  3. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 4): iv1-121.
  4. López A. Asma: tratamiento en la fase estable. En: Álvarez-Salam JL, Casan P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez JL, Villena V, eds. *Neumología clínica*. Barcelona: Elsevier España SL; 2010. p. 136-44.
  5. Entrenas Costa LM. Asma: tratamiento basal. Asma difícil de tratar. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 2ª ed. Sevilla: Neumosur; 2010. p. 355-65.
  6. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2006; 100 (8): 1297-306.
  7. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET)*. *N Engl J Med*. 1997; 337 (20): 1405-11.
  8. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (3): 218-24.
  9. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation. *Chest*. 2006; 130: 1301-11.
  10. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled 2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324 (1): 270-5.
  11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129 (1): 15-26.
  12. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. *JAMA*. 2001; 285 (20): 2583-93.
  13. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax*. 2010; 65 (1): 39-43.
  14. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000; 320 (7246): 1368-73.
  15. Heyneman CA, Crafts R, Holland J, Arnold AD. Fluticasone versus salmeterol/low-dose fluticasone for long-term asthma control. *Ann Pharmacother*. 2002; 36 (12): 1944-9.
  16. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest*. 2003; 123 (5): 1480-7.
  17. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (2): 245-51.
  18. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J*. 1998; 11 (6): 1232-9.
  19. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Weight loss, not aerobic exercise, improves pulmonary function in older obese men. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6 Pt 1): 1123-9.
  20. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ*. 1999; 319 (7202): 87-90.
  21. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults. *BMJ*. 2003; 327 (7420): 891.
  22. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*. 2006; 27: 495-503.

23. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 783-90.
24. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008. Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. *Allergy.* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
25. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16 (6): 620-6.
26. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1002-14.
27. Álvarez Gutiérrez FJ, Entrenas Costa LM, Pereira Vega A, Rodríguez Portal J. Utilidad e indicaciones de omalizumab en el asma bronquial. *Rev Esp Pat Tor.* 2009; 21 (2): 106-15.
28. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60: 309-16.
29. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 408-16.
30. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (6): 813-8.
31. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10 (12): 2754-60.
32. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001281. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001281.
33. Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1096-102.
34. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18): 1715-26.
35. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 308-14.
36. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 315-22.
37. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151 (4): 969-74.
38. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax.* 2005; 60: 740-6.
39. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med.* 1999; 107: 363-70.
40. Rodrigo GJ, Rodrigo CT. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. *Chest.* 2002; 121: 1977-87.
41. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest.* 2003; 123 (6): 1908-15.
42. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 1: CD002178.
43. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez, Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1392-7.
44. Rodrigo GJ, Plaza Mora V, Bardagí Fornsc S. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46 (Supl 7): 2-20.
45. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Asociación Latinoamericana del Tórax. Guía ALERTA. (América Latina y

- España): Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática). Barcelona: Ediciones Mayo; 2008.
46. Rodrigo GJ, Plaza Mora V, Bardagí Fornsc S. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 7): 2-20.
  47. Belda J. Agudización del asma. En: Álvarez-Sala JL, Casan P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez JL, Villena V, eds. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier España SL; 2010. p. 145-52.
  48. Hodder R, Loughheed MD, Rowe BH. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. CMAJ. 2010; 182 (2): E55-67.
  49. Osman LM, Calder C, Godden DJ. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. Thorax. 2002; 57: 869-74.
  50. Rodrigo GJ, Castro Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Thorax. 2005; 60: 740-6.
  51. Rubinfeld AR, Scicchitanow R, Hunt A, Thompson PJ, van Nooten A, Selroos O. Formoterol Turbuhaler as reliever medication in patients with acute asthma. Eur Respir J. 2006; 27: 735-41.
  52. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 3: CD000195.
  53. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. Chest. 2004; 125: 1081-2.
  54. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. Drugs. 2009; 69 (17): 2363-91.
  55. Adams JY, Sutter ME, Albertson TE. The patient with asthma in the emergency department. Clin Rev Allergy Immunol. 2012; 43 (1-2): 14-29.

# NUEVOS TRATAMIENTOS EN ASMA

*Carlos Almonacid Sánchez, Carlos Melero Moreno*

## INTRODUCCIÓN

Al principio el asma se consideraba una enfermedad de la musculatura lisa bronquial, que se contraía de forma desproporcionada frente a un estímulo o de forma aparentemente espontánea. Sin embargo, el descubrimiento de que la inflamación era la responsable de esta hiperrespuesta bronquial supuso un cambio en el enfoque terapéutico de la enfermedad. Se comenzaron a utilizar fármacos antiinflamatorios que supusieron una revolución en el tratamiento de esta patología, mejorando los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida. Sin embargo, estos fármacos, si bien redujeron drásticamente la mortalidad y morbilidad asociada a esta enfermedad, no han sido capaces de cambiar su historia natural ni curarla.

El notable avance en el conocimiento de la fisiopatología del asma ha permitido que se exploren nuevas opciones terapéuticas, dirigidas contra vías o moléculas específicas que intervienen en la compleja cascada inflamatoria. Se sabe el papel fundamental de los linfocitos T, mastocitos y eosinófilos en la vía Th2, lo que ha permitido seleccionar una gran cantidad de nuevos objetivos terapéuticos, como receptores celulares, citocinas y quimiocinas (Fig. 1).

El capítulo está orientado a los nuevos tratamientos disponibles y a los que están en desarrollo para el tratamiento de los pacientes asmáticos. Estos tratamientos suelen estar dirigidos a una población de pacientes con asma grave y que responden mal al tratamiento antiinflamatorio convencional. La descripción se centrará en las nuevas terapias biológicas (Fig. 1), aunque también se analizará el papel de los anticolinérgicos en el asma, la termoplastia, los

nuevos broncodilatadores y los modificadores de la vía del ácido araquidónico.

## TERAPIAS DIRIGIDAS

### Anticuerpo monoclonal anti-IGE

El anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humanizado recombinante, omalizumab, ha sido la única terapia que se ha incorporado al arsenal terapéutico para el tratamiento del asma que puede considerarse nueva. El anticuerpo se dirige contra un componente de la IgE, la región Fcε3 que, generalmente, se une al receptor de alta afinidad (FcεR<sub>1</sub>) de los mastocitos, basófilos y células dendríticas. Tras el tratamiento con omalizumab, los niveles de IgE circulante libre caen rápidamente, mientras que los complejos formados por IgE inicialmente aumentan, antes de que sean definitivamente eliminados por el sistema retículo endotelial. La ausencia de contacto entre la IgE y el FcεR<sub>1</sub> hace que el receptor de alta afinidad se desplace hacia el interior de la célula, lo que aumenta la eficacia terapéutica de este fármaco. La ausencia de IgE hace que los mastocitos y basófilos pierdan su capacidad para secretar mediadores inflamatorios<sup>(1)</sup>. Existen numerosos ensayos clínicos que demuestran la eficacia de omalizumab para el tratamiento del asma, aunque la respuesta a este tratamiento no es uniforme. Una tercera parte presenta una buena respuesta, con mejoría de la calidad de vida e incluso la supresión del tratamiento con corticoides. Sin embargo, otra otra tercera parte muestra cierta mejoría, aunque no tan clara y otra tercera parte no obtiene respuesta a esta terapia<sup>(2)</sup>. Es por ello que se recomienda reevaluar el caso a las 16 semanas de haber iniciado el tratamiento con omalizumab y suspenderlo si no existe una respuesta adecuada<sup>(3)</sup>.

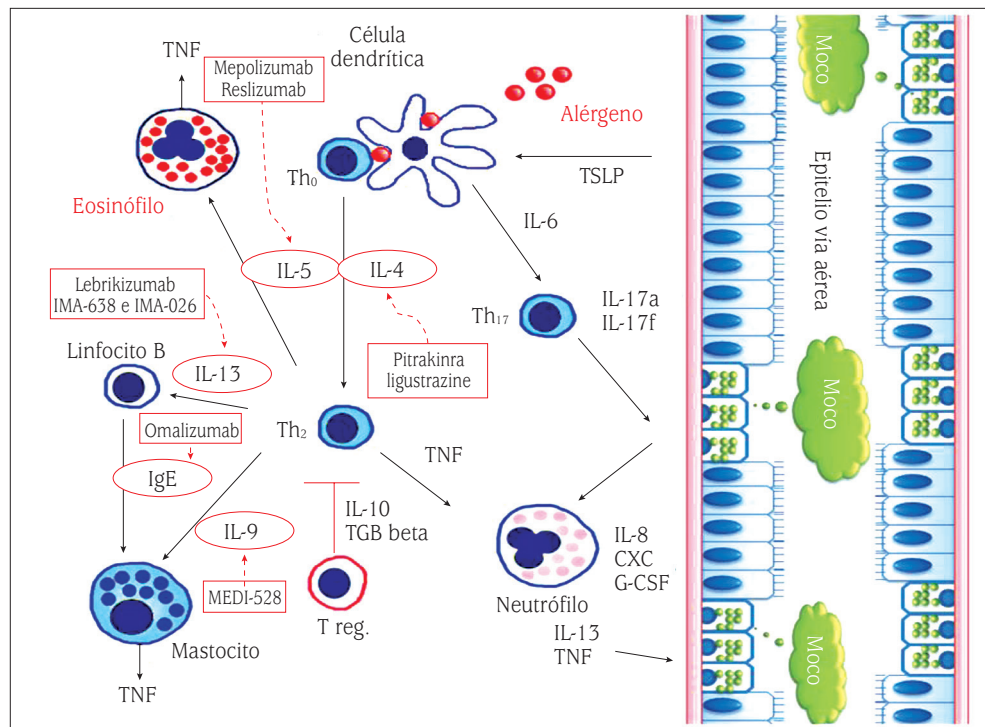


FIGURA 1. Nuevas dianas terapéuticas. (Adaptado de referencia 45).

Se desconoce el por qué de esta variabilidad y por qué unos asmáticos responden y otros no, cumpliendo los mismos criterios de selección, asma grave sensibilizado a alérgenos. Una posible explicación para las diferencias en la capacidad de respuesta al omalizumab es una falta de eficacia en el sitio diana en las vías respiratorias, pudiendo resolverse este problema mediante el uso de una forma más potente de anti IgE, como ligelizumab.

### Citocinas como dianas terapéuticas

#### Interleucina 5

La interleucina-5 (IL-5) está implicada en la activación y supervivencia de los eosinófilos, jugando un papel importante en la inflamación en la que predominan estas células. En los primeros estudios realizados en asmáticos el bloqueo de esta citocina no se tradujo en una mejoría significativa de los resultados clínicos, posiblemente porque la muestra seleccionada de pacientes no era homogénea según el

tipo de inflamación<sup>(4)</sup>. Estudios posteriores, como el de Nair y cols.<sup>(5)</sup>, sí demostraron un beneficio con la inhibición de esta vía. Utilizaron mepolizumab, un anticuerpo anti IL-5, que no sólo redujo el número de eosinófilos en sangre y esputo sino que, además, permitió disminuir las dosis de corticosteroides orales (CO) en pacientes asmáticos con eosinofilia mantenida en el esputo a pesar de haber estado recibiendo tratamiento previo con prednisona. Además de la reducción del número de eosinófilos, la mejoría en el control del asma y del FEV<sub>1</sub> se mantuvo durante 8 semanas después de la última administración del fármaco, sin que se informara de eventos adversos graves. Haldar y cols.<sup>(6)</sup> encontraron que, en este tipo de asmáticos, la terapia con mepolizumab también reducía las exacerbaciones y mejoraba la puntuación de la escala de calidad de vida AQLQ, lo que sugiere que los eosinófilos juegan un papel importante como células efectoras en la patogenia de

las exacerbaciones graves del asma en esta muestra seleccionada de pacientes. Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que concluyen que mepolizumab reduce el riesgo de exacerbaciones y mejora la calidad de vida en los pacientes con asma eosinofílica, pero no se observan mejorías significativas en la función pulmonar, recomendando realizar más estudios para establecer el papel de este anticuerpo en el tratamiento del asma<sup>(7)</sup>.

Mepolizumab también ha demostrado ser eficaz en otras enfermedades en las que los eosinófilos juegan un papel relevante, como la esofagitis eosinofílica<sup>(8)</sup>, el síndrome de Churg-Strauss<sup>(9)</sup> (granulomatosis alérgica y vasculitis) y algunos otros síndromes sistémicos hipereosinofílicos<sup>(10)</sup>.

Recientemente, Castro y cols.<sup>(11)</sup> han publicado los resultados con reslizumab, otro anticuerpo monoclonal IgG<sub>2</sub> contra la IL-5, también en asmáticos con predominio celular de eosinófilos y no controlada a pesar del uso de dosis altas de corticoides inhalados (CI). La medida primaria de eficacia estimada fue el cambio producido en la puntuación del ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) desde el inicio al final del tratamiento entre el brazo tratamiento y el grupo control. Los pacientes que recibieron reslizumab mostraron una reducción significativamente mayor de los eosinófilos en el esputo, mejoría de la función pulmonar y una tendencia hacia un mayor control del asma que los que recibieron placebo, especialmente en los pacientes que asociaban poliposis. La tolerancia de este fármaco fue buena.

Busse y cols.<sup>(12)</sup>, recientemente, han publicado los resultados con otro anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor alfa de la IL-5 (IL-5R $\alpha$ ), benralizumab, también conocido como MEDI 563, en pacientes con asma leve. Se trata de un estudio preliminar, fase I, en la que se demuestra una supresión dosis dependiente de los eosinófilos circulantes, pudiendo llegar a una supresión total a altas dosis que dura entre 8 y 12 semanas después de una única inyección. Actualmente se están desarrollando más estudios con

esta molécula en pacientes con asma mal controlada (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238861>).

En resumen, el bloqueo de IL-5, como un enfoque terapéutico en el asma grave, sólo será eficaz si esta citocina es el conductor predominante de la eosinofilia.

### **Interleucina 13**

La interleucina 13 (IL-13), junto con la IL-4, han sido identificadas como reguladoras importantes de la respuesta inflamatoria dentro de la vía Th<sub>2</sub>. Se han descrito dos fenotipos asmáticos diferentes en base a que expresen, desde el punto de vista molecular, una elevada (*high*-Th<sub>2</sub>) o baja expresión (*low*-Th<sub>2</sub>) de citocinas Th<sub>2</sub>, con diferencias significativas en la expresión tisular de IL-5 e IL-13. El fenotipo *high*-Th<sub>2</sub> se define como el que presenta un nivel de IgE superior a 100 ng por mililitro (41,6 kU/L) y más de  $0,14 \cdot 10^9$  eosinófilos por litro en sangre periférica. Es el mecanismo molecular clásico del asma eosinofílico y responde bien a los CI. Se asocia con un aumento de periostina circulante, una proteína inducida por la IL-13 y expresada por las células estructurales de las vías respiratorias. En modelos animales se ha demostrado el papel de la IL-13 en la inflamación, hiperreactividad bronquial, metaplasia mucosa, activación y la proliferación de los fibroblastos, que contribuyen al remodelado de las vías aéreas<sup>(13)</sup>. El bloqueo de esta vía en modelos animales elimina por completo la respuesta inflamatoria aguda y la crónica mediada por Th<sub>2</sub>, previene la metaplasia mucosa, la hiperplasia de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular<sup>(14,15)</sup>.

Basándose en que el bloqueo de la IL-13 beneficiaría a los pacientes con asma que expresan una elevada actividad de esta citocina, e identificando a este tipo de pacientes por tener niveles elevados de periostina en plasma, Corren y cols.<sup>(16)</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio con un anticuerpo monoclonal anti IL-13, lebrikizumab. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 219 adultos

con asma no controlada a pesar del tratamiento con CI. La variable principal de eficacia fue el cambio relativo prebroncodilatador del FEV<sub>1</sub> desde el inicio hasta la semana 12. El estudio evidenció que el tratamiento con lebrikizumab en los pacientes con una elevada actividad de la IL-13 mejoró de forma significativa la función pulmonar.

Estudios más modestos como el de Gauvreau y cols.<sup>(17)</sup>, que utilizaron el bloqueo de la misma vía con IMA-638 e IMA-026, dos anticuerpos monoclonales humanizados tipo IgG<sub>1</sub> anti IL-13, concluyen que la IL-13 tiene un papel en la respuesta de la vía aérea inducida por alérgenos en humanos. Otro anticuerpo monoclonal IgG<sub>4</sub> anti IL-13 que se está estudiando es el CAT 354, si bien los resultados que se tienen hasta la fecha son muy pobres<sup>(18)</sup>, al igual que pasa con el estudio de Gauvreau, necesiándose más estudios que determinen si estos anticuerpos monoclonales producen un beneficio clínico relevante.

### **Interleucina 4**

La IL-4 está relacionada con la IL-13 y la IL-4 es producida por los linfocitos Th<sub>2</sub>. Estimula a los linfocitos B para la producción de IgE y el reclutamiento de eosinófilos, contribuye a mantener la respuesta antiinflamatoria frente a los antígenos y también induce la síntesis de colágeno y fibronectina, favoreciendo el remodelado bronquial.

Los éxitos obtenidos al desarrollar fármacos anti IL-4 o contra el receptor  $\alpha$  de la IL-4 han sido muy limitados. Los primeros estudios se realizaron con altrakincept, un receptor  $\alpha$  de IL-4 recombinante humano soluble que, en los primeros estudios, parecía que era útil para estabilizar los síntomas y permitía disminuir la cantidad de CI, pero que no obtuvo resultados satisfactorios en los ensayos clínicos en fase II, posiblemente debido a su rápida biodegradación y ausencia de acción en la vía aérea. Pascolizumab, otro anticuerpo monoclonal anti IL-4, prometedor en los estudios con animales, no demostró utilidad en los estudios con humanos<sup>(19)</sup>.

Pitrakinra, que es un análogo de la IL-4, que actúa como un antagonista de la IL-4 e IL-3. Se puede administrar inhalada o por vía sistémica, mostrando una atenuación de la respuesta asmática tardía a alérgenos<sup>(20)</sup>. Otro fármaco que se ha probado en pacientes con asma moderada-grave es un antagonista del receptor  $\alpha$  de la IL-4, el AMG 317, pero no ha demostrado ninguna eficacia clínica, no cumpliendo ninguno de los objetivos planteados en el ensayo clínico<sup>(21)</sup>. Actualmente se están investigando nuevos fármacos dirigidos contra la IL-4/IL-13 (Tabla 1).

### **Interleucina 9**

En modelos animales de asma, la interleucina 9 (IL-9) participa como regulador de la inflamación, la producción de moco, la hiperreactividad bronquial y la fibrosis de las vías aéreas, al aumentar el número y la actividad de los mastocitos en las vías respiratorias. Los mastocitos están implicados, tanto en la patogénesis del asma eosinofílica como de la no eosinofílica. Por lo tanto, las terapias dirigidas contra la vía de la IL-9 podrían ofrecer una nueva modalidad terapéutica para el asma. Dos estudios aleatorios controlados con placebo se han realizado en asmáticos para evaluar el perfil de seguridad y la eficacia potencial de diferentes dosis subcutáneas de MEDI-528, un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-9<sup>(22)</sup>. Se trata de ensayos clínicos preliminares en los que MEDI-528 mostró un perfil de seguridad aceptable y hallazgos sugestivos de aplicabilidad clínica en sujetos con asma de leve a moderada, si bien estos hallazgos deben ser confirmados en futuros estudios con un mejor diseño que confirmen, a su vez, su eficacia clínica.

### **Anti factor de necrosis tumoral alfa**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una potente citocina proinflamatoria típicamente producida por células Th1, macrófagos, fibroblastos y, en menor medida, por los mastocitos. Se encuentra elevada en el lavado broncoalveolar (LBA) y en las muestras de biop-

**TABLA 1. Fármacos biológicos diseñados contra la vía IL-4/13 que están actualmente en investigación para el tratamiento del asma<sup>(46)</sup>**

Candidato	Objetivo	Formato
Nuvance (Immunex)	IL-4	sIL-4R
Pitrakinra (Aerovance)	IL-4Ra	IL-4 mutein
AMG317(AMGEN)	IL-4Ra	mAb
QAX 576 (Novartis)	IL-13	mAb
CAT 354 (MedImmune)	IL-13	mAb
IMA 638 (Wyeth)	IL-13	mAb
TNX650 (Genentech)	IL-13	mAb
IL 13R (Merck & Roche)	IL-13Ra1	mAb
DOM1000P	IL-13	Fragmento mAb
DOM0910	IL-4/IL-13	Fragmento mAb
UCB	IL-4/IL-13	Fragmento mAb

*mAb: anticuerpo monoclonal; IL-4 muteína: análogo de la IL-4.*

sia bronquial de pacientes con asma grave. La expresión de TNF- $\alpha$  se relaciona con ausencia de respuesta a los corticoesteroides.

En pacientes con asma grave se han realizado ensayos clínicos con pocos pacientes en los que se ha bloqueado el TNF- $\alpha$ . Los ensayos preliminares que utilizaron etanercept, una proteína de fusión dimérica consistente en la parte extracelular del receptor humano para el factor de necrosis tumoral (r-TNF) y la porción Fc del IgG<sub>1</sub> humano, mostraron una mejoría de la hiperreactividad bronquial. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores con un tamaño muestral mayor en pacientes con asma moderada-grave no obtuvieron ningún éxito con esta misma molécula<sup>(23)</sup>. Otro estudio con infliximab, un anticuerpo monoclonal anti TNF- $\alpha$ , demostró una buena tolerancia y una disminución del número de exacerbaciones en pacientes sintomáticos con asma moderada, aunque se trata de un estudio con una muestra analizada muy pequeña y a corto plazo<sup>(24)</sup>. No disponemos de más ensayos clínicos con infliximab a largo plazo y un mayor número de pacientes que confirmen estos hallazgos.

Finalmente, Wenzel y cols.<sup>(25)</sup> analizaron el efecto de otro anticuerpo monoclonal anti

TNF- $\alpha$ , golimumab, en pacientes con asma grave. Se trata de un ensayo clínico bien diseñado y con un adecuado tamaño muestral (309 pacientes) y seguimiento (52 semanas), en los que lamentablemente los resultados fueron negativos. Cuando a la hora de realizar el subanálisis estratificaron por pacientes asmáticos con rinosinusitis y una prueba broncodilatadora positiva, si se observó cierta eficacia relacionada con la dosis administrada. Lamentablemente, los efectos adversos asociados, especialmente las infecciones graves, hizo que la valoración del riesgo beneficio del uso de golimumab en pacientes con asma grave no fuera favorable.

### Otros

En la tabla 2 se resumen otras vías que se están investigando para el desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento del asma.

### ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA-TIOTROPIO

Existen pacientes que no se controlan con CI, asociados o no a los broncodilatadores beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA, de sus siglas en inglés *long acting beta agonist*). Esto ha supuesto un interés por el papel que

**TABLA 2. Posibles objetivos identificados en modelos animales para el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos para el tratamiento del asma que tienen que ser validados en humanos<sup>(19)</sup>**

Citocina	Origen	Efecto sobre	Tipo de terapia
IL-15 (IL-2 <i>like</i> )	Leucocitos	Th-2, B, NK, macrófago, monocito	sIL-15ra, mAb
IL-17A	Célula T CD4 <sup>+</sup>	Neutrófilo	mAb
IL-17E (IL-25)	Célula T CD4 <sup>+</sup>	BHR,Th-2	mAb
IL-33 (IL-1F11)	Epitelio	Th-2, mastocito	mAb
IL-31	Célula T Th-2	Th-2, prurito, dermatitis	sIL-31r, mAb
IL-21 (IL-2- <i>like</i> )	Célula T CD4 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> T, NK, células B	mAb
TSLP (IL-7- <i>like</i> )	Epitelio	Célula DC-Th2	mAb

*B: linfocito B; NK: célula natural killer; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; mAb: anticuerpo monoclonal.*

pueden jugar los anticolinérgicos en el asma, en especial los nuevos anticolinérgicos de acción prolongada como el tiotropio, aclidinio y glicopirronio. El trabajo de Peters y cols.<sup>(26)</sup> demuestra que añadir tiotropio a un CI proporciona una mejoría de los síntomas y de la función pulmonar, equivalente a la adición de salmeterol en pacientes con asma moderada persistente que no estaban previamente bien controlados sólo con el CI.

Bateman y cols.<sup>(27)</sup> publicaron otro trabajo similar, pero en pacientes con asma moderada persistente y con el genotipo B16-Arg/Arg, en los que se ha cuestionado la utilidad de los LABA. Se encontró que el tiotropio fue más eficaz que el placebo y tan eficaz como el salmeterol en la mejoría de la función pulmonar, con perfiles de seguridad comparables en este tipo de pacientes. Finalmente, Kerstjens y cols.<sup>(28)</sup> encontraron que la adición de tiotropio a una dosis alta de CI más un LABA mejoraba significativamente la función pulmonar a lo largo de 24 horas en pacientes con asma grave persistente y control inadecuado de la enfermedad. No encontraron diferencias significativas en el estado de la salud relacionada con el asma, ni con los síntomas, ni en el perfil de seguridad, salvo un aumento en la sequedad de la boca en los pacientes que recibieron anticolinérgicos.

## NUEVOS BRONCODILADORES

Se están desarrollando nuevos broncodilatadores de vida media ultra larga (ultra-LABA). En la actualidad ya disponemos de algunos para uso clínico como el indacaterol. Otros broncodilatadores de ultra larga duración que se están desarrollando son carmoterol, milveterol, vilanterol, olodaterol, LAS100977 y PF-610355<sup>(29)</sup>. Realmente lo que aportan es una vida media más larga y, por lo tanto, al menos en teoría, una mejor adherencia. El problema es que los broncodilatadores beta adrenérgicos no deben ser dados nunca en monoterapia como medicación controladora en los asmáticos, no disponiendo en la actualidad de ninguna combinación con estos fármacos, si bien en un futuro a corto-medio plazo sí los tendremos. Todos estos ultra LABA se han diseñado con el propósito de combinarlos con CI de larga duración, como ciclesonida, mometasona furoato y fluticasona furoato.

Indacaterol es un ultra LABA de acción prolongada. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), existiendo pocos estudios en pacientes asmáticos. Los que se han realizado en asma han sido estudios para valorar la eficacia y dosis ideal en pacientes con asma moderada y grave, asociados a una dosis fija de CI. Los resultados obtenidos fue-

ron satisfactorios, encontrando que la dosis de 200 µg al día en una dosis única era la ideal y con un perfil de seguridad adecuado<sup>(30)</sup>.

Carmoterol es otro ultra LABA, siendo equivalente a 2 µg de carmoterol administrado una vez al día a 12 µg de formoterol administrados dos veces al día, con una seguridad y tolerabilidad similar al formoterol. Los estudios con milveterol demostraron que dosis de 10, 15 y 20 µg administrados una vez al día eran, al menos, tan eficaces como 50 µg de salmeterol administrados dos veces al día. Vilanterol, también conocido como GSK642444, tiene una eficacia intrínseca mayor que salmeterol y una potencia mayor que indacaterol, milveterol y salbutamol. Dosis de 25, 100 y 400 µg de vilanterol administrados una vez al día demostraron un efecto broncodilador mayor que 50 µg de salmeterol administrados dos veces al día y que placebo<sup>(31)</sup>. Finalmente, olodaterol es otro ultra LABA cuyo efecto alcanza las 32 horas y del que ya se disponen datos de estudios en fase 3 en pacientes con EPOC<sup>(32)</sup>.

## MODIFICADORES DE LA VÍA DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Inicialmente se estudiaron y comercializaron los moduladores de los leucotrienos, como el montelukast, que han demostrado su utilidad en los pacientes asmáticos<sup>(33)</sup>. Actualmente se están explorando otras vías, como los antagonistas CRTH<sub>2</sub> (receptor químico atrayente-molécula homóloga expresada en células Th2) y los inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas.

En relación a los primeros, el CRTH<sub>2</sub>, también conocido como DP<sub>2</sub>, es un receptor acoplado a la proteína G. Estos receptores forman parte de una gran familia de proteínas de receptores transmembrana que perciben moléculas fuera de la membrana celular y activan las vías de transducción de señales y las respuestas celulares. Este receptor lo expresan los linfocitos Th<sub>2</sub>, los eosinófilos y basófilos, e intervienen en la respuesta de estas células a la prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) en el reclutamiento de linfocitos Th<sub>2</sub> y en la producción de cito-

cinas. En la actualidad se está trabajando en antagonistas selectivos de CRTH<sub>2</sub>, tanto para el asma como para la rinitis alérgica. Se ha probado uno de estos fármacos por vía oral, el OC000459, en pacientes con asma moderada persistente sin CI. Comparado con placebo, 200 mg de OC000459 dos veces al día demostró una mejoría del FEV<sub>1</sub>, de la calidad de vida, de los síntomas nocturnos y del recuento de eosinófilos en esputo<sup>(34)</sup>. Éste es uno de los primeros estudios en los que se demuestra que los receptores de CRTH<sub>2</sub> contribuyen a la obstrucción al flujo aéreo, síntomas e inflamación con predominio de eosinófilos, siendo una interesante vía de investigación. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos y permitan valorar mejor la relevancia clínica de atacar esta vía en el asma.

La otra vía de investigación se agrupa en los inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas (PDE). Estas proteínas forman una superfamilia de al menos once isoenzimas (PDE 1-11) que intervienen en varios procesos biológicos e inflamatorios<sup>(35)</sup>. Cada isoenzima tiene diferentes propiedades, lo que permite el desarrollo de terapias dirigidas disminuyendo, a su vez, los efectos adversos si los comparamos con inhibidores de la PDE no selectivos. Este área ha generado muchas expectativas en patologías como el asma y la EPOC. Actualmente ya disponemos en la práctica clínica de inhibidores selectivos de la PDE, como el roflumilast, que es un inhibidor selectivo de la PDE<sub>4</sub> y regula la función de varias células del sistema inmune, como los neutrófilos y macrófagos, y de células estructurales como las células musculares lisas de las vías aéreas al aumentar el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En este momento el uso de este fármaco solo está aprobado en pacientes con EPOC, aunque también se han realizado ensayos clínicos en asma tanto en adultos como en niños<sup>(36)</sup>. En asma roflumilast ha demostrado mejorar la función pulmonar<sup>(37)</sup>, disminuir la hiperreactividad bronquial, el recuento de eosinófilos, neutrófilos y proteína catiónica en esputo inducida tras exposición a alérgenos<sup>(38,39)</sup>. Los efectos secundarios más

habituales fueron cefaleas, náuseas, diarrea y pérdida de peso. Nuevos IPDE<sub>4</sub> se encuentran en investigación, con un menor efecto emético, sin embargo, es preciso realizar más ensayos clínicos en pacientes asmáticos ya que la mayoría de los estudios se han realizado con estos fármacos en pacientes con EPOC.

### TERMOPLASTIA

La termoplastia bronquial (TB) es una opción terapéutica novedosa sobre la que se ha investigado durante los últimos años en pacientes asmáticos. Wu y cols.<sup>(40)</sup> realizaron un meta-análisis que evaluaba la eficacia y seguridad de esta nueva técnica en pacientes con asma persistente moderada y grave. Su análisis se basó en los resultados de los tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados de TB. Los resultados se centraron en el cuestionario de calidad de vida (AQLQ), el flujo espiratorio máximo (FEM), la tolerabilidad y seguridad de la técnica. La TB, comparada con los medicamentos estándar y el tratamiento simulado de TB, obtuvo mejores puntuaciones en el AQLQ y FEM desde el inicio hasta el final de los ensayos. Durante el periodo de tratamiento con TB hubo más eventos adversos y hospitalizaciones en el grupo que fue tratado con TB que en los que se simuló la TB o sólo recibió tratamiento convencional. Sin embargo, la mayoría de los eventos adversos se resolvieron. Estas complicaciones no se vieron en el periodo posterior al tratamiento.

De dos de los ensayos clínicos incluidos en este meta-análisis, el estudio AIR (*Asthma Intervention Research Trial*)<sup>(41)</sup> y el AIR-2<sup>(42)</sup>, se han publicado recientemente los datos referentes a la seguridad y eficacia a largo plazo de esta técnica. Thomson y cols.<sup>(43)</sup> encontraron que la tasa de eventos adversos respiratorios se estabilizó a partir del segundo año de seguimiento, no encontrando un aumento del número de hospitalizaciones, ni de visitas a urgencias por problemas respiratorios a partir del segundo año de seguimiento. Tampoco se produjo un deterioro de la función pulmonar, medida mediante la FVC y el FEV<sub>1</sub>, a lo largo de los 5 años de seguimiento en el grupo tratado con TB.

Por otro lado, los resultados de eficacia de la TB tras dos años de seguimiento, demostraron un número menor de exacerbaciones graves, que se mantuvo también durante el segundo año de seguimiento<sup>(44)</sup>. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos que permitan aclarar qué población de pacientes asmáticos sería la ideal para aplicar esta técnica y, por otro lado, necesitamos estudios de seguridad y eficacia a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10 (1): 2-12.
2. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007; 101 (7): 1483-92.
3. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012; 6 (4): 215-27.
4. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (11): 1062-71.
5. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 985-93.
6. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 973-84.
7. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59872.
8. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010; 59 (1): 21-30.
9. Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufosse F, et al. Sus-

- tained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (1): 267-70.
10. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7 (4): 411-7.
  11. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (10): 1125-32.
  12. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (6): 1237-44.e2.
  13. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 1999; 103 (6): 779-88.
  14. Kumar RK, Herbert C, Webb DC, Li L, Foster PS. Effects of anticytokine therapy in a mouse model of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (10): 1043-8.
  15. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev*. 2010; 19 (115): 46-54.
  16. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365 (12): 1088-98.
  17. Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (8): 1007-14.
  18. May RD, Monk PD, Cohen ES, Manuel D, Dempsey F, Davis NHE, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol*. 2012; 166 (1): 177-95.
  19. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, Dede K, Al-Mahdi N, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130 (1): 93-100.
  20. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 2007; 370 (9596): 1422-31.
  21. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (8): 788-96.
  22. Parker JM, Oh CK, LaForce C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 14.
  23. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J*. 2011; 37 (6): 1352-9.
  24. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174 (7): 753-62.
  25. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén S-E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 549-58.
  26. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (18): 1715-26.
  27. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (2): 315-22.
  28. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (2): 308-14.
  29. Quirce S, Bobolea I, Barranco P. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012; 17 (2): 219-37.
  30. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, Fabbri LM, Aisanov Z, Cameron R, et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy*. 2008; 63 (1): 103-11.

31. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG.  $\beta(2)$ -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol.* 2011; 163 (1): 4-17.
32. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta(2)$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011; 24 (6): 666-72.
33. Diamant Z, Mantzouranis E, Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma and beyond. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5 (6): 639-58.
34. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42 (1): 38-48.
35. Cortijo Gimeno J, Sánchez EM. Perfil farmacológico del roflumilast. *Archivos de Bronconeumología.* 2010; 46: 19-24.
36. Neville KA, Szeffler SJ, Abdel-Rahman SM, Lahu G, Zech K, Herzog R, et al. Single-dose pharmacokinetics of roflumilast in children and adolescents. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48 (8): 978-85.
37. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (5): 679-86.
38. Louw C, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, Bredenbroker D, et al. Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces airway hyperresponsiveness after allergen challenge. *Respiration.* 2007; 74 (4): 411-7.
39. Gauvreau GM, Boulet L-P, Schmid-Wirlitsch C, Côté J, Duong M, Killian KJ, et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res.* 2011; 12: 140.
40. Wu Q, Xing Y, Zhou X, Wang D. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Int Med Res.* 2011; 39 (1): 10-22.
41. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007; 356 (13): 1327-37.
42. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (2): 116-24.
43. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011; 11: 8.
44. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107 (1): 65-70.
45. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010; 152 (4): 232-7.
46. Holgate ST. Trials and tribulations in identifying new biologic treatments for asthma. *Trends Immunol.* 2012; 33 (5): 238-46.

# ASMA DE CONTROL DIFÍCIL

Celia Pinedo Sierra, Beatriz Morales Chacón, Gema Rodríguez Trigo

## DEFINICIÓN

Las guías de buena práctica clínica del asma como la GINA<sup>(1)</sup> y la GEMA<sup>(2)</sup> tienen como objetivo principal lograr un adecuado control de la enfermedad. Así, establecen que la enfermedad está controlada cuando no existen síntomas ni exacerbaciones, no se requiere el uso de la medicación de rescate, no existen restricciones en las actividades habituales, la función pulmonar es normal y el tratamiento no produce efectos adversos. En el 90-95 % de los casos se consigue dicho objetivo con el tratamiento apropiado para cada paciente, pero existe un porcentaje en el cual, a pesar de aplicar todas las medidas, no se alcanza el control de la enfermedad<sup>(3)</sup>. La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica (SEPAR), en una normativa específica, define el asma de control difícil (ACD) como el asma insuficientemente (o mal) controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico<sup>(4)</sup>. El grupo de pacientes con ACD es porcentualmente pequeño pero representa un importante problema sociosanitario por los elevados costes directos e indirectos que conlleva su manejo<sup>(5)</sup>. En la literatura podemos encontrar muchos términos para referirse al ACD: asma resistente al tratamiento, asma difícil de tratar, asma fatal, asma irreversible, asma refractaria y asma pobremente controlada.

La GEMA establece que el diagnóstico de ACD requiere tres condicionantes previos: confirmar que el tratamiento que recibe el paciente es el adecuado y lo cumple de forma correcta, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y garantizar el control de los factores agravantes de la enfermedad.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del asma de control difícil (ACD) de SEPAR\*

### Criterios mayores

1. Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
2. Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente un β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción prolongada

### Criterios menores

1. Necesidad diaria de un β<sub>2</sub>-adrenérgico (de acción corta) de rescate
2. FEV<sub>1</sub> < 80 % del teórico o variabilidad del FEM > 20 %
3. Una o más visitas a urgencias en el año previo
4. Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
5. Episodio de asma de riesgo vital previo
6. Rápido deterioro de la función pulmonar

*Se establece cuando, tras haber descartado un falso ACD, se cumplen dos criterios mayores o uno de éstos junto con dos menores.*

*FEM: flujo espiratorio máximo. (Modificado de ref. 4).*

Una vez hecho esto la normativa española establece que existe un ACD cuando se cumplen dos de los criterios mayores o uno de ellos junto a dos de los criterios menores que se recogen en la tabla 1<sup>(4)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del ACD no se conoce con exactitud ya que los estudios poblacionales rea-

lizados han utilizado definiciones diferentes. De ellos se concluye que alrededor del 5-10 % de los asmáticos padecen un ACD<sup>(6,7)</sup>.

Los registros multicéntricos ENFUMOSA<sup>(8)</sup>, TENOR<sup>(9)</sup> y SARP<sup>(10)</sup>, aunque emplean diferentes definiciones de gravedad y control, coinciden en considerar un asma grave el que requiere altos niveles de tratamiento antiinflamatorio. El estudio ENFUMOSA demostró una relación significativa entre la obesidad, el sexo femenino y la ausencia de atopia con la gravedad del asma<sup>(8)</sup>. Posteriormente, en el registro TENOR se identificaron como factores de riesgo para presentar exacerbaciones e ingresos hospitalarios la edad más joven, el sexo femenino, no ser de raza blanca, la obesidad, la diabetes, una historia de neumonía, el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador inferior al 70 %, una intubación previa por asma y haber recibido tres o más ciclos de esteroides en los tres meses previos<sup>(9)</sup>. Además de proponer una definición funcional de asma grave, el estudio SARP identificó como factores de riesgo para padecerla el haber tenido una neumonía previa, presentar un FEV<sub>1</sub> disminuido o un menor número de pruebas cutáneas positivas<sup>(10)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

En la actualidad, no se conocen con exactitud los factores que contribuyen a que el asma sea refractaria al tratamiento, aunque los estudios realizados establecen que existen asociaciones con determinadas alteraciones genéticas y varios factores ambientales.

### Factores genéticos

- El factor de transformación del crecimiento-b1 (TGF-b1) y la proteína quimiotáctica del monocito (MCP-1) se encuentran implicados en el remodelado de la vía aérea y se han relacionado con la gravedad del asma<sup>(11)</sup>.
- Las mutaciones del gen IL-4 y su receptor parecen tener relación con la pérdida de función pulmonar y con episodios de asma de riesgo vital<sup>(12)</sup>.

- Las mutaciones en los receptores de los fármacos  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>(13)</sup> y glucocorticoides<sup>(14)</sup> se han asociado con una peor evolución clínica de los pacientes asmáticos por una pobre respuesta a dichos tratamientos. Se considera que estos factores se encuentran implicados en varios tipos de asma que en ocasiones se comportan como ACD: el asma corticodependiente, el asma corticorresistente y el síndrome ASA (asma grave, poliposis nasosinusal e intolerancia a los AINÉS).

### Factores ambientales

Respecto a los factores ambientales que se asocian con algún aspecto de la gravedad del asma se encuentran la exposición continua a alérgenos como la cucaracha, la alternaria o los ácaros, la intolerancia a los AINÉS, el tabaquismo y las infecciones por *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *virus sincitial respiratorio*.

## FUNCIÓN PULMONAR

Las alteraciones funcionales que definen el ACD son:

- La limitación al flujo aéreo que no se modifica tras un tratamiento esteroideo durante al menos 15 días.
- La hiperrespuesta bronquial intensa frente a estímulos que habitualmente no la producen.
- La variabilidad excesiva en el calibre de las vías aéreas.

Además de las anomalías descritas anteriormente, en el ACD existen diferencias en la mecánica pulmonar que determinan cambios en los volúmenes pulmonares debido a variaciones producidas en la relación entre las presiones y los flujos respiratorios. Las causas de estas alteraciones no son bien conocidas, se cree que se deben a cambios en la interfase de las vías aéreas con el parénquima pulmonar.

A su vez, la disminución en el retroceso elástico pulmonar y la obstrucción bronquial condicionan los fenómenos de hiperinsuflación, el cierre precoz de las vías aéreas y la limitación al flujo espiratorio.

El estudio de los volúmenes pulmonares revela un patrón de atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual, de la capacidad residual funcional y de la capacidad pulmonar total, mientras que la capacidad vital y todas sus subdivisiones están disminuidas. Durante el esfuerzo, el atrapamiento y la obstrucción al flujo aéreo empeoran, originando la hiperinsuflación dinámica que condiciona la disnea y la escasa capacidad de ejercicio de estos pacientes.

Otra de las alteraciones en la función pulmonar es el incremento de la resistencia de las vías aéreas, que puede llegar a triplicarse, debido a las alteraciones inflamatorias de la mucosa bronquial y al grado de contracción del músculo liso.

La capacidad de difusión permanece inalterada, aunque durante las crisis por los taponos de moco y las atelectasias periféricas se pueda producir un efecto *shunt* que origine alteraciones en el intercambio gaseoso.

En los pacientes con asma grave, principalmente en los que tienen antecedentes de asma de riesgo vital o alteraciones del estado de ánimo, se ha descrito una disminución del estímulo voluntario ventilatorio, que ocasiona un descenso del reclutamiento muscular y un incremento del riesgo de fatiga muscular. Las causas que lo producen son de origen central y coinciden con una disminución en la percepción de la disnea<sup>(15)</sup>, la sensibilidad al estímulo hipóxico ventilatorio y las cargas resistivas inspiratorias.

## PATOLOGÍA

Los mecanismos implicados en el ACD no están totalmente aclarados. En el estudio de los pacientes con ACD, se han encontrado hallazgos patológicos diferentes respecto a formas más leves de asma, como son un mayor número de neutrófilos, un incremento en la cantidad de músculo liso, existencia de fibrosis (remodelado), así como cambios estructurales en las vías aéreas pequeñas.

En los últimos años, varias investigaciones en las que se han realizado lavado broncoal-

veolar (LBA) y biopsias bronquiales, tratan de identificar distintos patrones de ACD (fenotipos), dependiendo de las células implicadas. Así, según el componente celular predominante, se han descrito tres fenotipos: eosinofílico, neutrofilico y paucigranulocítico<sup>(16)</sup>.

### Fenotipo eosinofílico

Se han encontrado eosinófilos en las muestras de esputo, el LBA y las biopsias bronquiales de más del 50% de los pacientes asmáticos. Este fenotipo se puede observar tanto en el asma leve-moderada como en la grave, pero con la diferencia de que una inflamación eosinofílica mantenida se asocia más frecuentemente con el asma grave de inicio tardío y la sensibilización a AAS, mientras que los casos leves o moderados se relacionan con el asma atópica.

Los pacientes que presentan inflamación eosinofílica mantenida tienen más síntomas, peor control de la enfermedad y un mayor riesgo de exacerbaciones, aunque también se puede encontrar este tipo de inflamación en los que no realizan el tratamiento con corticoides de forma correcta.

Al estudiar el componente inflamatorio en el asma grave con eosinofilia se ha identificado un mayor número de linfocitos (CD3+, CD4+, CD8+), macrófagos y mastocitos<sup>(16)</sup> con respecto al no eosinofílico. Otra diferencia hallada es un engrosamiento de la membrana basal subepitelial, que no se encuentra alterada en los pacientes con inflamación no eosinofílica.

La identificación de este fenotipo se ha realizado mediante el análisis de los eosinófilos en el esputo o en las biopsias bronquiales. Recientemente se ha propuesto la medida del óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO) para su tipificación, observando una buena correlación con la eosinofilia en el esputo y en la biopsia bronquial.

La cuantificación de los eosinófilos en el esputo inducido y la determinación del FeNO son de gran utilidad en el control y en el seguimiento de los pacientes asmáticos y como marcadores de la respuesta a los esteroides. La

reducción del número de eosinófilos se relaciona con un descenso de las exacerbaciones e ingresos hospitalarios<sup>(17)</sup>.

Recientemente se ha descrito otro subfenotipo dentro del eosinofílico que presenta sobreexpresión de linfocitos Th2. Este grupo se define por cifras altas de eosinófilos en sangre periférica, IgE mayor de 100 ng/ml y niveles elevados de periostina en plasma inducida por la interleucina 13 (IL-13).

### Fenotipo neutrofílico

Este fenotipo es más frecuente en mujeres asmáticas de edad media sin atopia. También se ha observado en los obesos, en los fumadores y en el asma ocupacional. Su patogenia se relaciona con la presencia de factores externos asociados (agentes irritantes, tabaco, factores ocupacionales, infecciones). Los pacientes que presentan este fenotipo tienen un menor número de exacerbaciones que los eosinofílicos.

A nivel histológico, se caracteriza por la ausencia de eosinófilos en la submucosa, un menor número de linfocitos CD3<sup>+</sup> y de macrófagos, así como una membrana basal de un grosor normal.

Respecto al tratamiento, éste fenotipo inflamatorio tiene una peor respuesta al tratamiento con corticoides que los que presentan un predominio eosinofílico<sup>(16)</sup>.

### Fenotipo paucigranulocítico

Es el fenotipo menos frecuente y no se conoce mucho sobre su patogenia. Se caracteriza por presentar unas cifras normales de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en el esputo.

Se ha observado en asmáticos bien controlados o con un asma intermitente, que presentan síntomas a pesar de un tratamiento con esteroides. Hasta el momento no se han identificado marcadores biológicos en este subgrupo de asmáticos.

## ASMA MAL CONTROLADA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la mayoría de las ocasiones, la causa de que el asma que padece un paciente no esté

**TABLA 2. Causas de falso asma de control difícil**

1. Diagnóstico incorrecto de asma
2. Existencia de comorbilidad con síntomas similares
  - Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales)
  - Síndrome de ansiedad-hiperventilación
  - Hipertiroidismo
  - Nasosinupatía
  - Reflujo gastroesofágico
  - Bronquiectasias
3. Factores agravantes no controlados
  - Exposición a alérgenos (mascotas)
  - Asma ocupacional
  - Fármacos ( $\beta$ -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos)
4. Incumplimiento terapéutico

*Modificado de referencia 4.*

controlada se debe a que el diagnóstico de asma es erróneo, a la existencia de comorbilidades que agravan la enfermedad y/o a que el paciente no cumple de forma correcta el tratamiento. Es lo que se conoce como falso ACD (Tabla 2).

### Asegurar que el diagnóstico de asma es correcto

El primer punto cuando nos enfrentamos a un posible ACD es revisar la historia clínica del paciente para certificar que el diagnóstico está bien establecido. Son muchas las patologías que pueden producir disnea y sibilancias y, por tanto, presentar una clínica similar a la del asma (Tabla 3). Entre la larga lista de enfermedades que pueden confundirse con el asma se encuentra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para el diagnóstico diferencial de estas es importante recoger el antecedente de tabaquismo, haciéndose más complejo en los casos de asmáticos fumadores. Existen una serie de exploraciones complementarias que

**TABLA 3. Diagnósticos que pueden confundirse con asma**

- Fibrosis quística
- Bronquiectasias
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Cuerpo extraño inhalado
- Traqueobroncomalacia
- Estenosis traqueal
- Aspiración recurrente
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Fallo cardíaco congestivo
- Tumores en las vías centrales o que las invaden
- Bronquiolitis obstructivas
- Disfunción de cuerdas vocales
- Amiloidosis bronquial
- Como parte de la diátesis asmática: aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinofílicos pulmonares

*Modificado de referencia 4.*

nos serán de ayuda como las pruebas de función respiratoria (DL<sub>CO</sub> disminuida en pacientes con enfisema), las técnicas de imagen (TC torácica para valorar signos de enfisema) y las medidas no invasivas de inflamación (FeNO<sup>(19)</sup>, esputo inducido<sup>(20)</sup> y pruebas de provocación bronquial<sup>(21)</sup>).

Realizar una prueba terapéutica con corticoides orales también nos puede ayudar al diagnóstico. Consiste en administrar prednisona a dosis de 30-40 mg durante 14 días. Si se produce un aumento del FEV<sub>1</sub> o del PEF de más del 15% será indicativo de asma. Si no hay respuesta, quizás no estamos ante un asma bronquial o bien puede tratarse de un caso de asma resistente a corticosteroides.

La disfunción de cuerdas vocales (DCV) y los trastornos funcionales pueden confundirse con el asma y, en otras ocasiones, coexistir con la enfermedad, impidiendo que ésta se controle. La DCV se caracteriza por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas,

**TABLA 4. Factores agravantes y comorbilidades asociadas al asma grave**

- Reflujo gastroesofágico
- Rinitis / poliposis nasal
- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de apnea-hipopnea de sueño
- Disnea funcional / síndrome de hiperventilación
- Obesidad
- Exposición alérgica
- Exposición ocupacional
- Tabaquismo
- Psicomorbilidad
- Fármacos: betabloqueantes, IECAs, AAS, AINEs e inhibidores de la COX-1

dando como resultado una disminución del flujo aéreo y, como consecuencia, sibilancias, estridor, disnea con el ejercicio y cambios en la voz<sup>(22)</sup>. Su etiología no es bien conocida, pudiéndose desencadenar por el ejercicio<sup>(23)</sup>, el polvo, el humo del cigarrillo y el reflujo gastroesofágico. La fibrolaringoscopia es la prueba que se debe realizar ante la sospecha de DCV, aunque sólo será útil en las situaciones agudas<sup>(24)</sup>. Los últimos estudios plantean el uso de las imágenes de reconstrucción de la vía aérea superior mediante TC para su diagnóstico<sup>(25)</sup>.

### Existencia de factores que agravan la enfermedad

Como factores agravantes se han descrito tanto enfermedades coexistentes con el asma como diferentes patologías intercurrentes que dificultan el control de la misma. Las enfermedades en las que debemos pensar son: patología obstructiva de la vía aérea superior (DCV, estenosis traqueal), hipertiroidismo, bronquiectasias, síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), obesidad, síndrome de ansiedad, hiperventilación y las más frecuentes nasosinupatía y/o reflujo gastroesofágico (RGE) (Tabla 4).

Diferentes estudios epidemiológicos internacionales apuntan que el asma y la rinitis coexisten en el 75-80 % de los pacientes<sup>(26)</sup>. Los trabajos realizados a nivel nacional observan una frecuencia más elevada de pacientes que presentan ambas patologías, siendo del 89,5 %<sup>(27)</sup>. La rinitis en el paciente asmático conlleva un peor control de la enfermedad<sup>(28)</sup> y su tratamiento correcto disminuye el número de exacerbaciones<sup>(29)</sup> y mejora el control del asma<sup>(30)</sup>.

El reflujo gastroesofágico (RGE) también se asocia al asma aunque la relación existente entre las dos enfermedades es controvertida. Existen estudios que describen un mayor número de exacerbaciones en pacientes con asma grave refractaria al tratamiento y RGE<sup>(31)</sup>. A pesar de ello, varios metaanálisis no demuestran ni mejoría de la función pulmonar ni disminución del uso de broncodilatadores de rescate en los pacientes asmáticos que recibieron tratamiento para el RGE<sup>(32,33)</sup>.

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en pacientes con asma de control difícil es elevada. Varios estudios lo identifican como factor de riesgo para el incremento de las exacerbaciones asmáticas<sup>(34)</sup>. Ciftci y cols. encontraron una mejoría de los síntomas nocturnos en los pacientes asmáticos con SAHS tras el tratamiento con CPAP, a pesar de no presentar mejora en la función pulmonar<sup>(35)</sup>.

En los asmáticos se ha descrito un porcentaje elevado de disnea funcional o síndrome de ansiedad hiperventilación asociado, lo que conlleva un peor control del asma, mayor número de exacerbaciones y peor calidad de vida<sup>(36)</sup>.

Entre los factores intercurrentes que más frecuentemente dificultan el control del asma destacan la exposición a alérgenos en los pacientes sensibilizados (ácaros, hongos ambientales y epitelio de animales) y el consumo de tabaco. El tabaquismo ocasiona una pérdida de función pulmonar, un peor control de la enfermedad y una menor eficacia del tratamiento con corticoides inhalados<sup>(37)</sup>. Se ha observado una mayor incidencia de asma y otras enfermedades respiratorias en los trabajadores que utilizan productos de limpieza<sup>(38)</sup>, así como una

relación significativa entre el asma grave de comienzo en la edad adulta y la exposición a diversas sustancias ocupacionales<sup>(39)</sup>.

Algunos fármacos pueden agravar o incluso desencadenar una crisis de asma. Los más importantes que deben evitarse son: los betabloqueantes por vía oral o tópica (colirios), el ácido acetilsalicílico (AAS), los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Aproximadamente el 28 % de los pacientes asmáticos presentan exacerbaciones en relación con el AAS y los AINES, siendo más frecuentes en los que tienen poliposis nasal.

En relación a las alteraciones psicológicas, existen numerosos estudios que describen una mayor prevalencia de psicomorbilidad (ansiedad y depresión) en los pacientes asmáticos, lo que les condiciona una peor calidad de vida<sup>(36,40,41)</sup>. Otra de las alteraciones psicológicas asociadas al mal control del asma y al riesgo de agudizaciones de riesgo vital es la alexitimia, que consiste en la dificultad para percibir y expresar sentimientos y sensaciones corporales.

### **Pobre adherencia al tratamiento**

Es conocida la baja adherencia al tratamiento que presentan los asmáticos y su relación con el mal control de la enfermedad. Algunos estudios cifran entre el 30-70 % el porcentaje de pacientes con asma grave con bajos niveles de cumplimiento terapéutico. Disponemos de métodos variados para valorar el cumplimiento terapéutico que van desde sencillos cuestionarios, la determinación del cortisol plasmático o del FeNO, hasta técnicas más complejas como son la utilización de dispositivos eléctricos de registro en los inhaladores o el recuento de la medicación sobrante.

### **ACTITUD DIAGNÓSTICA ANTE LA SOSPECHA DE ACD**

Ante la sospecha de ACD se debe confirmar el diagnóstico del asma, valorar la existencia de comorbilidades, asegurarse de que el tratamiento sea suficiente y el cumplimiento adecuado así como tratar de identificar facto-

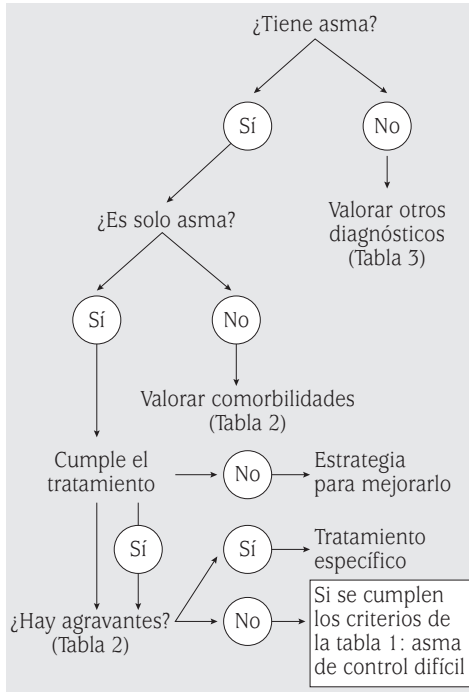


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del ACD de SEPAR<sup>(4)</sup>.

res agravantes de la enfermedad. Tras realizar todos estos pasos, por último se comprobará si se cumplen los criterios de ACD (Fig. 1).

La normativa para el asma de control difícil de la SEPAR propone un protocolo de trabajo (Fig. 2) estructurado por visitas médicas. Se recomienda que nunca sean inferiores a 3 y que se lleven a cabo durante un periodo de 6 a 12 meses, hasta la confirmación del diagnóstico de ACD.

### Primera visita

Se debe realizar una exhaustiva anamnesis, interrogando sobre la sintomatología, los posibles desencadenantes (alérgenos ocupacionales, ambientales o fármacos), el tipo y época del año en la cual aparecen las crisis, las hospitalizaciones previas, la existencia de comorbilidad asociada (RGE, rinosinusitis, DCV, etc.) y los tratamientos previos.

Como pruebas complementarias se solicitarán una analítica, una radiografía de tórax y una espirometría forzada con prueba broncodi-

latadora. Además, se administrará al paciente el cuestionario de Nijmegen si se sospecha un síndrome de ansiedad-hiperventilación<sup>(42)</sup>. En los casos en que la prueba broncodilatadora sea negativa se realizará una monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) en el domicilio y una prueba de provocación bronquial.

Es de gran importancia establecer una relación de confianza con el paciente. Se llevará a cabo una estrategia educativa consistente en explicar al paciente las posibilidades diagnósticas, las pruebas complementarias a realizar, la importancia del cumplimiento terapéutico y el adiestramiento en el uso de los broncodilatadores y del medidor del FEM. Toda la información se entregará por escrito, incluyendo un plan de actuación que se debe seguir en el domicilio en caso de no conseguirse el correcto control de la enfermedad.

### Segunda visita

Se valorarán los síntomas, el grado de control, el uso de fármacos  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta, el cumplimiento terapéutico y se revisará el uso correcto de los broncodilatadores.

En ocasiones en esta visita se podrá llegar al diagnóstico de falso ACD (presencia de agravantes o pseudoasma, tratamiento previo incorrecto o incumplimiento del mismo), pero en otros casos el diagnóstico será incierto por lo que serán necesarias otras exploraciones complementarias. Las pruebas que se solicitarán en este punto son:

- Analítica de sangre con IgE total, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, autoanticuerpos (p-ANCA).
- Pruebas de función pulmonar: curva flujo/volumen, volúmenes estáticos y test de difusión.
- Estudio inmunológico: *prick-test* o prueba de radioalergoabsorbencia (RAST).
- Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) del tórax.

Puede que sea necesaria la realización de otras pruebas complementarias como son: el estudio de los eosinófilos en esputo inducido, la manometría y la pHmetría esofágicas, la fi-

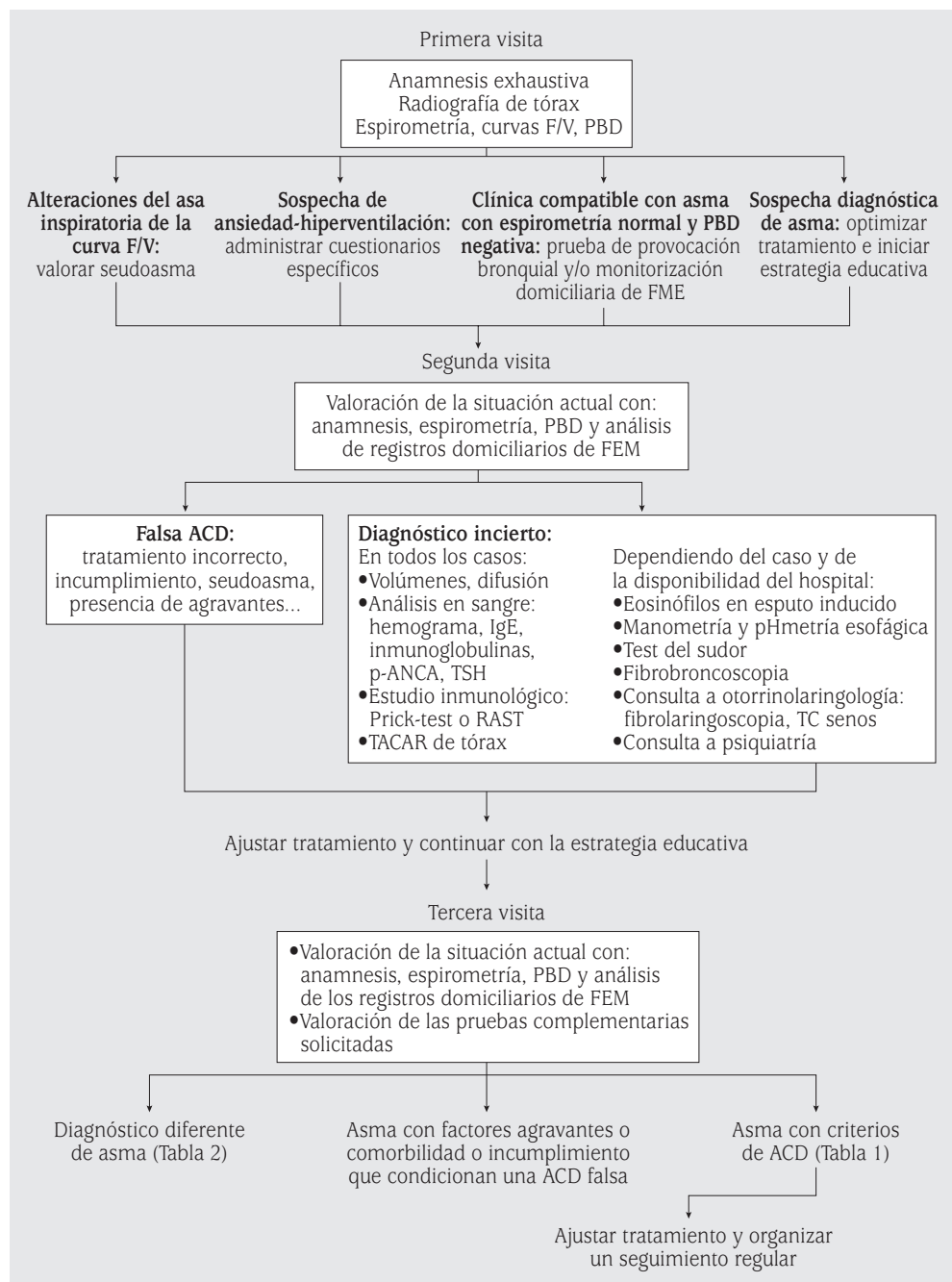


FIGURA 2. Protocolo de actuación de la Normativa para el asma de control difícil de SEPAPAR<sup>(4)</sup>.

brobroncoscopia, la prueba del sudor, una valoración otorrinolaringológica y una consulta en psiquiatría.

A su vez, se ajustará el tratamiento si es necesario y se debe continuar con la estrategia educativa que se inició en la primera visita.

### Tercera visita

Se valorará la situación clínica del paciente, la respuesta al tratamiento y los registros domiciliarios del FEM. Además, se evaluarán los resultados de las pruebas solicitadas en la visita anterior. Con estos datos y siguiendo el algoritmo de la figura 2, se podrá confirmar si nos encontramos ante un caso de ACD, estableciéndose la estrategia de tratamiento y seguimiento del paciente.

Aunque no aparece en el algoritmo de la normativa SEPAR, recientemente se ha señalado la importancia de la prueba de ejercicio cardiopulmonar en el diagnóstico diferencial del ACD<sup>(43)</sup> que permite diagnosticar otras patologías que producen una clínica similar.

En los últimos años se han realizado estudios con marcadores inflamatorios para identificar a los diferentes grupos de asmáticos e intentar conocer la evolución según la estrategia terapéutica establecida. El FeNO ha demostrado ser un buen predictor de una buena respuesta al tratamiento. Pérez de Llano y cols. encontraron que los pacientes con FeNO > 30 ppb presentaban una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, un mejor control de la enfermedad con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 90,6%<sup>(44)</sup>. En la actualidad se están realizando estudios para determinar el valor del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en el aire exhalado como marcador de la evolución de los pacientes.

### TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del asma es el control de la sintomatología con la menor medicación posible. Las guías aconsejan que se realice de forma escalonada, aumentando las dosis y añadiendo diferentes fármacos si no se consigue el control de la enfermedad. En el ACD se aconseja comenzar el tratamiento en el escalón 4 de la GINA, pautando esteroides inhalados a dosis altas (fluticasona 1.000 µg/día o budesonida 1.600 µg/día) y β<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción prolongada dos veces al día. Se valorará añadir antileucotrienos, teofilinas y/o anticolinérgicos de forma secuencial. Se debe

considerar realizar una pauta corta de esteroides orales (40 mg de prednisolona durante 15 días), ya que servirá para conocer la mejor función pulmonar del paciente, así como valorar una posible respuesta deficiente a los corticoesteroides.

Es de gran importancia la actuación sobre todos los factores que pueden influir en el control de la enfermedad, por lo que se deben evitar los desencadenantes (alérgenos, tabaco, irritantes etc.), y se tratarán las diferentes comorbilidades (RGE, nasosinopatía, psicomorbilidad, etc.).

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que forma complejos con la inmunoglobulina E (IgE), bloqueando su acción y reduciendo la respuesta asmática temprana y tardía. Su vía de administración es subcutánea y la dosis depende de los niveles de IgE y del peso del paciente. En los pacientes con asma atópica el omalizumab ha demostrado su eficacia, disminuyendo la gravedad de las crisis y el número de hospitalizaciones<sup>(45)</sup>.

La termoplastia bronquial puede ser un tratamiento efectivo en los pacientes con hipertrofia muscular y remodelado<sup>(46)</sup>, aunque en la actualidad no se encuentra recogido en las guías de manejo de asma como tratamiento del ACD.

### BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma management and prevention GINA 2010. <http://www.ginasthma.org>
2. Guía Española para el manejo del asma GEMA 2009. <http://www.gemasma.com>
3. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1209-18.
4. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (9): 513-23.
5. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (10): 481-6.
6. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Current*

- understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 2341-51.
7. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006; 100: 1139-51.
  8. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 470-7.
  9. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32-9.
  10. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 14-2.
  11. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, Bojsszko A, Krikousszky D, SzabonT, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 375-81.
  12. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4 RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 135-40.
  13. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134: 150-7.
  14. DeRijk RH, Schaaf M, De Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroids Biochem Mol Biol.* 2002; 81: 103-22.
  15. Kikuchi Y, Okabe S, 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: 1329-34.
  16. Wenzel SE. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 650-8.
  17. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1715-21.
  18. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, ArronJR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1088-98.
  19. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest.* 2003; 123: 751-6.
  20. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 473-8.
  21. Perpiña M, Pellicer C, De Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest.* 1994; 104: 149-56.
  22. López Viña A. Asma grave y resistente al tratamiento: conceptos y realidades. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42 (Supl 1): 20-5.
  23. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest.* 2003; 123: 468-74.
  24. Newman KB, Mason UG, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1382-6.
  25. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 50-6.
  26. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: S134-47.
  27. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirze S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18: 233-8.
  28. Price D, Zhang Q, KocevarS, Yin DD, Thomas M. Effect of concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use in adults. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 282-7.
  29. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J.* 2006; 28: 68-74.
  30. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy.* 2008; 63: 564-9.

31. TenBrinke, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult to treat asthma. *Eur Respir J*. 2005; 26: 812-8.
32. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007; 56: 1654-64.
33. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1487-99.
34. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003; 40: 865-71.
35. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005; 99: 529-34.
36. Martínez-Rivera C, Vennera MC, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Perfil psicológico de los pacientes con asma bronquial y disnea funcional: comparación con población no asmática e impacto sobre la enfermedad. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 73-8.
37. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004; 24: 822-33.
38. Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 10: 114-20.
39. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM; Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity and exposure to occupational asthmo-gens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 440-5.
40. Oraka E, King M, Callahan D. Asthma and serious psychological distress prevalence and risk factors among US adults, 2001-2007. *Chest*. 2010; 137: 609-16.
41. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J*. 2011; 38: 42-9.
42. Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Diagnostic tests of hyperventilation syndrome. *Eur Respir J*. 1991; 4: 393-9.
43. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest*. 2011; 139: 1117-23.
44. Pérez de Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balóira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2010; 35: 1221-7.
45. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143: 398-405.
46. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 709-14.



# COMORBILIDADES EN EL PACIENTE ASMÁTICO

Soledad Alonso Viteri, M<sup>a</sup> Socorro Pérez Bustamante

## COMORBILIDADES EN EL ASMA

Entendemos por comorbilidad la presencia de un factor potencialmente agravante del proceso de base.

No es raro encontrar en nuestros pacientes con asma procesos coexistentes con su diagnóstico, que pueden influir en la evolución de la enfermedad o modificar la respuesta al tratamiento de la misma. De hecho, existen estudios que manifiestan que hasta un 90% de los pacientes con asma padecen de comorbilidad.

En la presente actualización hacemos referencia a aquellos procesos potencialmente agravantes que más interés han demostrado en los últimos años, si bien esta lista sin duda se amplía día a día y no termina de estar aclarado el o los mecanismos por los cuales interactúan las diferentes patologías.

## RINITIS

La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal que puede resultar de la acción de múltiples agentes. Se barajan cifras de prevalencia que oscilan entre un 5 y un 20%<sup>(1)</sup>. La alta prevalencia y los efectos sobre la calidad de vida han posicionado a la rinitis alérgica como la principal enfermedad respiratoria crónica<sup>(2)</sup>.

Clínicamente, la rinitis se manifiesta con bloqueo o congestión nasal, secreción serosa o seromucosa y estornudos. Estos mismos síntomas pueden constituir parte de una respuesta fisiológica de la nariz ante estímulos irritantes (humos, vapores, polvos, olores fuertes, etc.). En general, y siguiendo a Mygind, se deben considerar patológicos si duran más de 1 hora al día la mayor parte de los días del año, o si obligan al paciente a consumir medicación para aliviarlos.

TABLA 1. Clasificación de la rinitis

Infecciosa	Vírica Bacteriana Otros
Alérgica, según	Alérgeno responsable: perenne, estacional Duración: intermitente, persistente Gravedad: leve, moderada, grave
Ocupacional	
Inducida por fármacos	Aspirina Otras medicaciones
Hormonal	
Otras causas	NARES Por irritantes Por alimentos Emocional Atrófica
Idiopática	

La clasificación propuesta en el estudio ARIA (Tabla 1) distingue, entre rinitis infecciosa, alérgica, ocupacional, inducida por fármacos, hormonal, otras causas e idiopática.

Existen un elevado número de pacientes en los que co-existen ambas enfermedades, existiendo una relación temporal entre ambas, siendo la rinitis la que suele preceder al asma. El concepto de “una vía respiratoria, una enfermedad” radica en un elevado número de mediadores similares así como un infiltrado inflamatorio celular similar<sup>(3)</sup>.

La rinitis es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo del asma. En los pacientes asmáticos, la presencia de rinitis

puede estar asociada a un control inadecuado de la enfermedad.

Por todo esto, los pacientes con rinitis persistente siempre deben ser interrogados en relación a síntomas de asma. Se deben hacer 4 preguntas sencillas:

- ¿Ha tenido algún ataque o ataques recurrentes de sibilancia?
- ¿Ha tenido tos molesta, especialmente por la noche?
- ¿Tose o tiene una respiración sibilante después de hacer ejercicio?
- ¿Siente opresión en el pecho?

Si la respuesta es Sí a algunas de estas preguntas, el paciente puede ser asmático.

### POLIPOSIS NASOSINUSAL

Los pólipos son unas tumoraciones benignas de carácter inflamatorio que se originan en la mucosa de los senos paranasales. En la mayoría de los casos, su origen está en la mucosa de los senos etmoidales. Su prevalencia en la población general se estima en alrededor del 4%. Son más frecuentes en los hombres que en las mujeres (3:1), aunque en el grupo asociado al asma bronquial su presencia es similar en ambos sexos, o ligeramente superior en mujeres con triada ASA<sup>(4)</sup>.

Clínicamente, el síntoma más frecuente es la obstrucción nasal, añadiéndose también, en un porcentaje alto de enfermos, un mayor o menor grado de hiposmia (Tabla 2).

Aproximadamente un 30% de los pacientes con poliposis tienen historia de asma. Muchos casos añaden hiperreactividad bronquial e incluso, a largo plazo, los pacientes con pólipos tienen mayor riesgo de desarrollar asma.

Dentro de la población de asmáticos, la frecuencia global de poliposis nasal en asmáticos no sensibles a la aspirina es de alrededor de un 10%; pero en aquellos pacientes con intolerancia a la aspirina y asma bronquial (3-10% de asmáticos), la prevalencia de poliposis nasal puede llegar al 70%, siendo normalmente más severa y recurrente que en el resto y asociando una importante rinosinusitis. El paciente tipo de este síndrome suele empezar con una rinitis

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la poliposis

Edad de inicio: entre los 14 y 81 años	
Sexo (V/M) 3:1	
Obstrucción nasal	> 95 %
Rinorrea	60 %
Estornudos	60 %
Hiposmia	75 %
Drenaje postnasal	65 %
Dolor facial	35 %
Prurito ocular	25 %
Historia de asma	30 %
Intolerancia a AINES	5,5 %
Rinitis alérgica	10 %
Sinusitis	33 %

Tomado de Bonfils P. Poliposis nasosinusal. *Otorrinolaringología*. 2012; 41 (1): 1-25.

perenne intensa, a lo largo de unos meses se inicia una congestión nasal crónica y la exploración física revela los pólipos nasales.

La cirugía, lejos de empeorar el asma bronquial conlleva, en la mayoría de los pacientes, una importante mejoría en la evolución clínica del mismo; no obstante, deberá ser bien controlado médicamente antes.

La triada de Widal (*Samter*) asocia de forma clásica poliposis nasosinusal, asma e intolerancia a la aspirina y a los AINES.

En estos pacientes, las pruebas cutáneas con alérgenos son sistemáticamente negativas, la frecuencia de poliposis puede llegar al 70% y presentan una importante inflamación de las vías aéreas, con una rinitis perenne intensa y eosinofilia en los exudados muy elevadas<sup>(5)</sup>.

La recidiva de los pólipos tras la cirugía es mucho más frecuente en estos pacientes. La patogenia de este cuadro se ha centrado, sobre todo, en el asma bronquial, desarrollándose la idea de un bloqueo de la enzima ciclooxigenasa, con desvío del metabolismo del ácido araquidónico hacia la formación de leucotrienos. Se ha observado que, también a nivel nasal, las reacciones inducidas tras la provocación con

aspirina implican un aumento de la permeabilidad vascular, de la secreción glandular, una posible activación mastocitaria y un aumento de LTC<sub>4</sub> (mediador pro-inflamatorio y quimiotáctico). Aunque las alteraciones observadas en los pólipos del ASA tríada no puedan ser extrapoladas al resto, el hecho de que estos pacientes tengan una inflamación de las vías aéreas particularmente severa (con participación de importantes mediadores inflamatorios y una incidencia muy elevada de pólipos) subraya la importancia de un mecanismo inmuno-inflamatorio en la patogenia de la poliposis nasal.

### ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La patogénesis de la ABPA es una reacción compleja de hipersensibilidad, que se manifiesta en pacientes asmáticos o fibrosis quística. Existen datos de prevalencia de la ABPA en el asma que varía del 2 al 10%<sup>(6)</sup>. Se produce cuando el árbol bronquial es colonizado por *Aspergillus* spp y conlleva episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impacto mucoso, que pueden provocar bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio. En estos pacientes existe un incremento en la respuesta Th2 de los linfocitos CD4 como respuesta a los antígenos de *Aspergillus* spp a nivel broncoalveolar y sistémico, esto conlleva un incremento de la eosinofilia y de los niveles séricos de IgE2.

La sintomatología clínica de la ABPA conlleva episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos, con fiebre, malestar, expectoración de moldes mucosos oscuros, eosinofilia y, en ocasiones, hemoptisis. Los hallazgos radiológicos suelen mostrar infiltrados parenquimatosos (habitualmente, en lóbulos superiores), atelectasias por impacto mucoso y signos característicos de bronquiectasias. Los pacientes muestran signos de obstrucción de la vía aérea, con atrapamiento aéreo y disminución de FEV<sub>1</sub> e incremento del volumen residual.

La evolución de la enfermedad depende de la reexposición a los ambientes donde se inhalan las esporas y del tratamiento recibido. Habitualmente, los cuadros ligeros o modera-

**TABLA 3. Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica**

#### Criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de la ABPA\_BC

- Asma
- Pruebas cutáneas de reactividad inmediata a antígenos de *Aspergillus* spp
- Elevación específica de IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus* en suero
- Concentraciones séricas de IgE > 400 IU/ml
- Bronquiectasias proximales\*

#### Criterios adicionales

- Eosinofilia periférica > 500 cel/mm<sup>3</sup>
- Precipitinas positivas
- Infiltrados pulmonares en radiografía de tórax o tomografía computarizada

*\*La ausencia de este criterio clasifica la ABPA como ABPA-S. (Tomado de Fraz Lázaro J. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En: Peláez A, Dávila I, eds. Tratado de alergología clínica. Madrid: Ergon; 2007. p. 773-85).*

dos son reversibles, sin embargo las reacciones severas y sostenidas por tiempo prolongado pueden producir bronquiectasias irreversibles, fibrosis pulmonar, neumonías de repetición y, eventualmente, insuficiencia respiratoria (Tabla 3). El uso de esteroides se ha asociado a un número significativamente menor de recurrencias y de daño bronquial<sup>(7)</sup>.

### REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ASMA

La enfermedad por reflujo está ligada a numerosas enfermedades respiratorias. No solo en su vertiente más conocida como es el reflujo ácido, sino también en lo que hace referencia al reflujo básico, el líquido y el gaseoso.

Existen estudios que han demostrado una relación independiente entre obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico y ronquido, con la aparición de síntomas respiratorios y diagnóstico de asma en adultos<sup>(8)</sup>. Existe, además, evidencia que el reflujo gastroesofágico induce asma y que ésta, causa un empeoramiento de aquél.

Asimismo, se ha visto que un alto porcentaje de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico coexiste con el diagnóstico de asma o de síntomas respiratorios, independientemente de la medicación de base<sup>(9)</sup>.

Los mecanismos por los cuales el reflujo puede producir síntomas respiratorios no son del todo conocidos, sin embargo se postulan diferentes teorías:

- Irritación directa del epitelio de la vía aérea.
- Hipersensibilidad de las vías del reflejo de la tos.
- Insuficiencia en la barrera antirreflujo, bien por hipotonía del esfínter esofágico inferior, bien por un exceso de relajación en el mismo.
- Disminución del aclaramiento del ácido a nivel del tubo esofágico.

Ante un paciente con asma siempre debemos interrogar sobre los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sobre todo en aquellos que presentan un mal control de la enfermedad, debemos indagar por síntomas no típicos de reflujo ácido.

Se ha visto que los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones reducen los síntomas esofágicos y respiratorios de los pacientes con enfermedad por reflujo y asma.

## OBESIDAD Y ASMA

En las últimas cuatro décadas se ha visto un incremento en la prevalencia de asma y de la obesidad en los países desarrollados.

Existen varios estudios epidemiológicos en niños y adultos que han confirmado la presencia de conexión entre obesidad y asma, independientemente de otros factores como la sensibilización a alérgenos o el sexo<sup>(10,11)</sup>. La obesidad es una comorbilidad presente en muchos de nuestros pacientes asmáticos y que influye tanto en la evolución como en la respuesta a los tratamientos.

Se plantea en el momento actual si la obesidad es secundaria al uso de esteroides sistémicos y a la inactividad que conlleva el asma grave<sup>(12)</sup> o bien si es una entidad inde-

pendiente, que influye en la fisiopatología y en la respuesta a los tratamientos.

Se han postulado diferentes mecanismos por los cuales asma y obesidad tendrían esta interrelación:

- La potencial presencia de genes comunes entre asma y obesidad. Es biológicamente plausible que los genes relacionados con uno de los procesos estén también implicados en el otro. Se ha visto que los *loci* que codifican para genes de receptores de glucocorticoides, del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico y del complejo principal de histocompatibilidad, participan en vías implicadas, tanto en el metabolismo basal como en la actividad inflamatoria y reguladora del asma<sup>(13)</sup>.
- El efecto proinflamatorio de la obesidad. El TNF $\alpha$  se encuentra elevado en las personas con obesidad y se relaciona directamente con la grasa corporal; asimismo, se encuentra también elevado en los pacientes con asma. Lo mismo sucede con la IL-6. Por otro lado, la leptina es una hormona que incrementa el metabolismo basal y que estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- $\alpha$ , por lo que es evidente que ambos procesos comparten vías inflamatorias. Existen estudios que incluso correlacionan el grado de obesidad con el grado de severidad del asma<sup>(14)</sup>.
- Efecto de la obesidad en la mecánica respiratoria. Se sabe que la obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, lo que altera la respuesta al estrés fisiológico como es el ejercicio físico.
- Aumento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con obesidad.

Por todo lo anterior parece cada vez más evidente que, entre obesidad y asma, existe una base común, que va más allá de la mera coincidencia epidemiológica observada.

## SAOS Y ASMA

Más allá de la contribución que la obesidad puede tener en el asma y en el desarrollo y peor control del síndrome de apnea obstructiva

de sueño (SAOS), se ha visto que existe una relación entre SAOS y asma.

Los mecanismos implicados son desconocidos pero se postulan diferentes teorías<sup>(15)</sup>:

- Aumento del tono parasimpático durante el episodio de apnea.
- Reflejo broncoconstrictor inducido por la hipoxemia.
- Alteración de los receptores neuronales de la vía aérea alta, que tendría más relación con los síntomas nocturnos.
- Cambios en la secreción neurohormonal nocturna.
- Aumento de los mediadores proinflamatorios, más implicados en la sintomatología diurna.

Es conocido que el SAOS empeora el asma nocturna, pero parece que puede tener también un impacto potencial en los síntomas diurnos de la enfermedad, como ha sido demostrado en diferentes estudios<sup>(16-18)</sup>.

Existen estudios que demuestran que los pacientes con apnea del sueño y asma tienen alteraciones respiratorias en fase REM más frecuentes, frente a los pacientes que no presentan asma. Estas alteraciones son independientes de la obesidad y del grado de control del asma<sup>(19)</sup>.

Además, se ha observado que, en pacientes con SAOS y asma, el tratamiento con CPAP mejora los síntomas asmáticos tanto diurnos como nocturnos, disminuye el uso de medicación de rescate, mejora los niveles de *peak flow* y la calidad de vida<sup>(20)</sup>.

### DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES (DCV) Y ASMA

En sujetos sanos, las cuerdas vocales efectúan una aducción durante la fase inspiratoria, y una aducción ligera en la fase espiratoria. En pacientes con DCV, los dos tercios anteriores de las cuerdas vocales presentan una aducción durante la inspiración, la espiración o en ambas fases del ciclo respiratorio formando una pequeña apertura romboidea en la zona posterior. Este acercamiento entre las cuerdas vocales produce una obstrucción al flujo aéreo

que puede producir sibilancias, opresión torácica, tos y respiración entrecortada.

Se estima que hasta un 40% de los pacientes con asma con mal control podrían asociar disfunción de cuerdas vocales<sup>(21)</sup>.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la observación directa de las cuerdas vocales por medio de un rinolaringoscopio de fibra óptica cuando el paciente presenta los síntomas. Pero una exploración normal no excluye el diagnóstico.

Su etiología es desconocida pero se relaciona con psicomorbilidad como la depresión o trastornos de somatización.

El tratamiento con técnicas de ejercicios respiratorio, fonatorio y relajación suele resultar eficaz.

### TABACO Y ASMA

Existe una clara relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de hiperreactividad bronquial en población general, habiendo sido demostrado, además, que el tabaquismo activo favorece la aparición de asma<sup>(22,23)</sup> y que el consumo de tabaco afecta a la evolución y respuesta a los tratamientos de los pacientes con asma. Pero, no solo el consumo activo de tabaco se ha visto implicado en el desarrollo de patología respiratoria. La exposición pasiva al humo de tabaco, tanto durante la gestación como en la vida extrauterina, aumenta el riesgo de padecer asma, tanto en la edad infantil como durante la edad adulta.

### COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN EL ASMA

El *stress* emocional puede provocar una crisis asmática en los pacientes con esta patología.

La disnea funcional es un patrón anómalo respiratorio que aparece en algunos pacientes con asma y que el paciente define como una falta de aire que le obliga a suspirar y que se asocia al nerviosismo y malestar general. Se asocia a alteraciones emocionales y tiene gran relación con los trastornos de ansiedad.

La prevalencia de disnea funcional en población general es de un 5-10%, pero entre la población asmática alcanza el 40%<sup>(24,25)</sup>.

Para evaluar la presencia de disnea funcional contamos con el test de Nijmegen, que permite una evaluación objetiva de esta alteración, tanto en pacientes sanos como con diagnóstico de asma.

Debemos sospechar una disnea funcional cuando nos encontremos ante un paciente con asma con mal control (ACT menor de 19), con una puntuación AQLQ menor de 19, mala percepción de síntomas y diagnóstico previo de ansiedad<sup>(26)</sup>.

Entre los pacientes asmáticos, tanto la disnea funcional con la ansiedad y alexitima son más frecuentes.

Diversos estudios han demostrado, además, que la presencia de ansiedad entre los pacientes con asma es más frecuente que en población general. Incluso se ha postulado que la presencia de patología ansioso-depresiva en la infancia favorece la aparición de asma en la edad adulta<sup>(27)</sup>.

Lo que sí es evidente y demostrado es que la presencia de comorbilidad psiquiátrica se asocia a un peor control del asma y peor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
2. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, et al. The work impact of asthma and rhinitis. Findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (6): 610-8.
3. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994; 49 (19 Suppl): 1-34.
4. Bonfils P. Poliposis nasosinusal. *Otorrinolaringología*. 2012; 41 (1): 1-25.
5. Sánchez Celemín F, Amorós Rodríguez LM, et al. Poliposis nasosinusal. En: Negro Álvarez JM (ed.). *Rinitis*. 2ª ed. Barcelona: MRA Ediciones; 2004. p. 279-87.
6. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2012; 30 (04): 201-8.
7. Fraz Lázaro J. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En: Peláez A, Dávila I, eds. *Tratado de alergología clínica*. Madrid: Ergon; 2007. p. 773-85.
8. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004; 24: 116-21.
9. Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al. The relation between gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms in a population based study. *Chest*. 2006; 129: 1051-6.
10. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 185-93.
11. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Resp J*. 2013; 41 (2): 323-9.
12. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013; 143 (2): 406-14.
13. Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (3): 171-5.
14. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14-20.
15. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnoea and asthma: what are the links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5 (1): 71-8.
16. Polomis DA et al. Association of daytime asthma and obstructive sleep apnea symptoms. *Am R Respir Crit Care Med*. 2009; 179: A2184.
17. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest*. 2009; 135 (5): 1125-32.
18. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma*. 2012; 49 (6): 620-28.
19. Gutiérrez MJ, Zhu J, Rodríguez-Martínez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical fea-

- tures of obstructive sleep apnea in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48 (6): 592-600.
20. Lafond C, Sériès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2007; 29 (2): 307-11.
  21. Newman KB, Mason UG, III, Schmalzing KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1382-6.
  22. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ.* 1996; 312 (7040): 1195-9.
  23. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (10): 1094-100.
  24. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados por asma en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 267-71.
  25. McLean et al. Use of Nijmegen hyperventilation questionnaire and hyperventilation provocation test in a hospital asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: A652.
  26. Martínez-Rivera C, Vennera M del C, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Perfil psicológico de los pacientes con asma bronquial y disnea funcional: comparación con población asmática e impacto sobre la enfermedad. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (2): 73-8.
  27. Scott KM, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Childhood adversity, early-onset depressive/anxiety disorders and adult-onset asthma. *Psychosom Med.* 2008; 70: 1035-43.



# ASMA OCUPACIONAL

Isabel Urrutia Landa, Silvia Pascual Erquicia, Itziar Arrizubieta Basterrechea

## INTRODUCCIÓN

El asma relacionada con el trabajo (ART), que incluye el asma ocupacional (AO) y el asma agravada por el trabajo (AAT), representa un problema de salud importante, debido a su elevada morbilidad aguda, a la discapacidad a largo plazo y a sus repercusiones socioeconómicas y medicolegales<sup>(1)</sup>.

El asma ocupacional (AO) es, probablemente, la patología ocupacional más prevalente en la actualidad en los países industrializados. Se estima incluso que, aproximadamente un 15% de todos los diagnósticos de asma son AO<sup>(2,3)</sup>, aunque los casos diagnosticados representen tan sólo una pequeña proporción de la realidad debido a la falta de una definición globalmente aceptada<sup>(4)</sup> y a las dificultades que, en ocasiones, plantea su diagnóstico<sup>(5,6)</sup>. Además, en algunas ocasiones, los trabajadores abandonan el empleo sin ser diagnosticados y en otras ocasiones continúan trabajando en silencio por miedo a perder el empleo<sup>(6)</sup>. La incidencia de la patología es difícil de medir con precisión, pero datos de la segunda fase del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS-II) hablan de 250-300 casos por millón de personas al año<sup>(7)</sup>.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término ART hace referencia al asma que es inducida o exacerbada por la inhalación de sustancias en el medio de trabajo<sup>(1,8)</sup>. Se clasifica en AO y AAT (Fig. 1).

El AO se define como una obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial secundarias a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional, y no a estímulos fuera del trabajo<sup>(2)</sup>. El término abarca tanto a un asma de reciente comienzo, como a la recurrencia de un asma quiescente (por ejemplo, asma en la infancia o en el pasado que estaba en remisión)<sup>(1)</sup>.

El AO se puede clasificar en dos grandes grupos:

### AO por hipersensibilidad o inmunológica

Se trata de un AO asociada probablemente a un mecanismo inmunológico, mediado típicamente por inmunoglobulina E (IgE). Como se requiere un periodo de tiempo para que se produzca la sensibilización al agente causal, es característico un periodo de latencia entre el comienzo de la exposición y la aparición de los síntomas (de meses a años). Tras la sensibilización, el desarrollo de la clínica de-

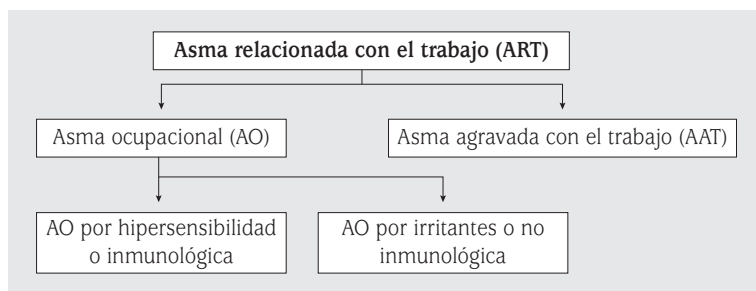


FIGURA 1. Clasificación del asma relacionada con el trabajo<sup>(1)</sup>.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del RADS

1. Ausencia de trastorno respiratorio previo, sintomatología compatible con asma previa, o historia del asma en remisión y exclusión de otras condiciones que puedan simular un asma
2. El comienzo de los síntomas aparece tras una única exposición o accidente, a un irritante en forma de vapor, gas o humo en concentraciones muy elevadas, minutos u horas tras la exposición, pero dentro de las primeras 24 horas
3. Tras la exposición, la prueba de broncoprovocación con metacolina o equivalente es positiva
4. Puede haber o no obstrucción bronquial en las pruebas de función pulmonar
5. Exclusión de otros trastornos pulmonares que expliquen los síntomas y los hallazgos

pende de los niveles de exposición al agente sensibilizante que fueron tolerados previos a la sensibilización<sup>(9)</sup>. En la mayoría de los casos, está producida por un agente de alto peso molecular (> 1.000 Da), aunque también pueden producirla algunos agentes de bajo peso molecular (< 1.000 Da).

#### AO por irritantes o no inmunológica

Se trata de un AO causada por un mecanismo irritativo o tóxico, por lo tanto, no inmunológica y sin periodo de latencia.

La forma más definitiva de AO por irritantes es el *síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea* (RADS), definido por un comienzo agudo de asma, generalmente en las primeras 24 horas, tras una única exposición a altas dosis de irritantes, típicamente accidental. En la mayoría de las ocasiones, se trata de gases solubles en agua<sup>(6)</sup>. En la tabla 1 aparecen los criterios diagnósticos del RADS.

Todavía existe controversia sobre cómo niveles bajos de irritantes de forma crónica pueden causar AO<sup>(1,10)</sup>, aunque algunos estudios han demostrado que la exposición repetida a agentes irritantes en dosis bajas puede producir AO tras varios días o meses<sup>(11,12)</sup>. De acuerdo con las últimas guías americanas, los casos de AO que no cumplen criterios estrictos de RADS deben ser clasificados como AO por irritantes<sup>(9)</sup>.

Hay que diferenciar el AO del AAT, que es aquel asma preexistente que empeora en el puesto de trabajo (con descenso del FEV<sub>1</sub> o de la dosis de metacolina necesaria para producir

una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% o incremento de la resistencia de las vías respiratorias o aumento de la medicación o aumento de la frecuencia y severidad de los ataques de asma), bien por estímulos físicos (como el aire frío y seco y el ejercicio), o por la exposición a alérgenos o a agentes irritantes en concentraciones no tóxicas. El paciente tiene una historia de asma simultánea que no estaba inducida por una exposición laboral pero que empeora en el puesto de trabajo actual, especialmente en los casos con asma persistente moderado o grave, o en aquellos pacientes que no están recibiendo un tratamiento óptimo<sup>(1,8,10)</sup>.

Es importante diferenciar en AO del AAT puesto que el manejo es diferente, ya que el AAT puede seguir en el puesto de trabajo, siempre y cuando se optimice el tratamiento antiasmático y se minimicen los factores agravantes. No obstante, conviene tener en cuenta que ambas definiciones no son excluyentes y pueden coexistir en el mismo paciente<sup>(1,8,10,13)</sup>.

Se han identificado más de 300 agentes capaces de producir AO, los listados completos se pueden consultar en diferentes páginas *web*<sup>(14-16)</sup>.

#### PATOGENIA

##### AO por hipersensibilidad o inmunológica

La mayoría de los agentes de APM son proteínas o glicoproteínas que se comportan como antígenos e inducen asma por sensibilización a dichos agentes por un mecanismo mediado o no por IgE. Aunque algunos de estos agentes están bien determinados, la identificación de

TABLA 2. Agentes de alto peso molecular causantes de asma ocupacional

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Cereales	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, molino, transporte, agricultura
Flores	Girasol, decorativas, etc.	Floristería, invernadero, jardinero
Semilla o grano	Café, ricino, guisante, algarrobo, soja, sésamo, hinojo, lino, algodón, etc.	Industria de aceite, industrias y procesadores de alimentos, panadería, industria textil, fertilizante, etc.
Gomas	Acacia, tragacanto, gutapercha, guar, arábica, látex, etc.	Imprenta, industria de gomas vegetales, higienista dental, industria alimentaria (espesantes y emulsionantes), sanitarios, condones, etc.
Enzimas biológicas	<i>Bacillus subtilis</i> , tripsina, papaina, pepsina, amilasa	Panadería, industria farmacéutica, industria alimentaria, plástico y detergentes, etc.
Hongos	<i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Trichoderma</i> , etc.	Panadería, agricultura, labores domésticas, técnicos, aserradora, cultivadores seta, etc.
Animales	Rata, cobaya, conejo, etc. Vaca, cerdo, gallina, huevo, lactoalbúmina, caseína, etc. Escarabajo, langosta, cucaracha, grillo, mosca, mariposa, gusano de seda, etc. Crustáceos, pescados, coral, moluscos, etc.	Trabajadores de laboratorios Agricultores, granjeros, lecherías, carnicerías, pastelerías, curtidores, etc. Museo, laboratorio, pesca, agricultura, cosmética, entomología, cultivadores de gusanos de seda, etc. Pescador, granjas marinas, industria de la alimentación, del nácar, del coral, etc.
Alimentos	Patatas, legumbres, acelgas, ajos, hojas de té, cacao, etc.	Industria alimentaria
Otros	Henna Ácaros	Peluquería

nuevas proteínas de origen animal o vegetal puede ser problemática, complicando así el diagnóstico de AO<sup>(9)</sup>. En la tabla 2 se pueden consultar algunos ejemplos de agentes de APM responsables de AO.

Algunos agentes de BPM pueden actuar como haptenos, que unidos a proteínas transportadoras, forman un complejo hapteno-proteína, que puede inducir también sensibilización por la misma vía. Otros agentes de BPM actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE aunque, probablemente, también inmunológico.

Cuando estos agentes son inhalados de nuevo, se unen a células presentadoras de antígenos (ACP) y, mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MCH II), se produce la activación del linfocito T, provocando así la reacción inflamatoria en las vías respiratorias característica del asma.

La histopatología es similar a la que se observa en el asma no ocupacional. Los eosinófilos caracterizan típicamente la inflamación de las vías respiratorias observada en la mayoría de los AO causados por agentes de APM, en contraste con la inflamación observada en el

TABLA 3. Agentes de bajo peso molecular causantes de asma ocupacional

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Diisocionatos	Diidocionato de tolueno, de metileno y hexametileno	Poliuretano, barnices, aislantes, pintura, etc.
Anhidridos ácidos	Ácido ftálico, trimelítico, hexahidroftálico, tetracoloftálico, dianhidropiromelítico, etc.	Plásticos y resinas, adhesivo, industria química, retardante de llama, etc.
Metales	Platino, cobalto, cromo, níquel, aluminio, vanadio, acero	Fundiciones, refinерías, aleaciones, soldadura, pulidores, esmerilado, curtidores, pintura cromada y plateada, etc.
Fármacos	Antibióticos ( $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas), alfametildopa, penicilamina, hidralacina, clorhexidina, etc.	Industria farmacéutica
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilproponolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, aminoetalonamina, hexametilentetramicina	Industria química, pintura en aerosol, laca, fotografía, gomas, soldadura, cables, etc.
Maderas	Cedro rojo, cedro del Líbano, boj sudafricano, roble, caoba, colofonia	Maderas, ebanistería, aserraderos, carpinterías, etc.
Otros	Glutaraldehído, persulfato, cianoacrilato, metilmetacrilato, polietileno, cloramina, polipropileno	Endoscopia, peluquería, ortopedia, pegamento, empaquetado de papel, bolsas de plástico, esterilizadores

AO por agentes de BMP caracterizada, fundamentalmente, por neutrófilos<sup>(17)</sup>.

### AO por irritantes o no inmunológica

Los agentes capaces de causar asma por este mecanismo lo hacen mediante su acción irritante. La penetración y toxicidad de estas sustancias dependerá de su solubilidad y del tamaño de las partículas<sup>(18)</sup>. El mecanismo causante del RADS todavía no se conoce bien, se postula que se produce una lesión epitelial masiva inicial a la que sigue una activación de los terminales nerviosos sensitivos, dando lugar a una inflamación neurogénica. De esta manera, se produce tanto un aumento de la permeabilidad vascular, como un aumento de la secreción mucosa, dando lugar a la inflamación crónica que se observa en las biopsias realizadas<sup>(2)</sup>. Durante el proceso de reparación, se puede producir remodelamiento bronquial con fibrosis final de la membrana basal<sup>(19,20)</sup>.

En la tabla 3 se pueden consultar algunos ejemplos de agentes de BMP responsables de AO.

### FACTORES DE RIESGO

Más que las propiedades fisicoquímicas e inmunogénicas de los agentes, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de AO, son el grado y la duración de la exposición a los agentes responsables<sup>(10,21)</sup>.

Los siguientes factores han sido relacionados también como actores de riesgo:

- Predisposición genética: numerosos marcadores genéticos han sido relacionados como factores de riesgo para el desarrollo de AO, sin embargo, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en poblaciones pequeñas, y las asociaciones descritas con los marcadores genéticos implicados no han sido reproducidas<sup>(9)</sup>. Esto es debido a la dificultad que entraña el proceso, ya que diferentes agentes pueden tener afinidad

por los mismos alelos, y la mayoría de los estudios no tienen en cuenta la contribución del medio ambiente<sup>(22)</sup>. Ejemplos de marcadores genéticos identificados como factores de riesgo incluyen los alelos del antígeno leucocitario humano tipo II (HLA II), codificado en el cromosoma 6p<sup>(22,23)</sup>.

- b. Atopia: es un factor de riesgo para el desarrollo de AO por agentes de APM aunque, generalmente, no para los agentes de BMP (salvo algunas excepciones)<sup>(6,7,9,10)</sup>.
- c. Rinoconjuntivitis: la presencia de rinitis o conjuntivitis ocupacional puede identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar AO<sup>(24)</sup>.
- d. Tabaco: aunque el hábito tabáquico no ha demostrado ser un factor de riesgo consistente para el desarrollo de AO<sup>(25)</sup>, otros estudios han demostrado asociación entre el tabaquismo y el AO con determinados agentes<sup>(26,27)</sup>, lo que sugiere que la presencia o ausencia de esta asociación depende del agente<sup>(9)</sup>.
- e. Sexo: la proporción de hombres y mujeres varía de unas profesiones a otras. Este hecho se debe, fundamentalmente, a la diferente distribución de sexo para las distintas ocupaciones laborales<sup>(10)</sup>. Así, existe una mayor prevalencia de sexo femenino en el AO en expuestos a productos de limpieza, persulfatos, alérgenos biológicos y fibras textiles<sup>(28)</sup>, y una mayor prevalencia de sexo masculino en el AO en expuestos a harinas, fibras minerales, soldaduras y disolventes<sup>(29)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma ocupacional requiere, en primer lugar, demostrar la existencia del asma y, en segundo lugar, confirmar la relación con el medio laboral.

### Historia clínica

El primer paso en el diagnóstico es una precisa historia clínica. Además de proporcionar información acerca de los síntomas de asma, debe establecer relación entre los síntomas y la

exposición laboral. El documento de consenso sobre el diagnóstico y manejo del asma relacionado con el trabajo<sup>(1)</sup> establece que existen una serie de preguntas clave que se deberían realizar a todo paciente cuyo asma comienza o empeora durante su vida laboral. Éstas son: 1) ¿hubo cambios en el trabajo precediendo al debut de síntomas?, 2) ¿hubo una exposición inusual dentro de las 24 horas antes de los síntomas?, 3) ¿difieren los síntomas durante los días con exposición a los días sin exposición?, 4) ¿tiene síntomas de rinitis o conjuntivitis que empeoran durante el trabajo?

En la historia clínica y en todo el proceso diagnóstico nos es muy útil tener en cuenta el peso molecular de la sustancia que podría ser la causa de la clínica. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilancias y tos que, característicamente, aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. En el caso de antígenos de APM, en muchas ocasiones los síntomas bronquiales van precedidos de síntomas nasales, oculares, cutáneos o de vías superiores. Generalmente, antes de iniciarse los síntomas, existe un intervalo muy variable de tiempo que va de semanas a años. En el caso de sustancias de BPM, los agentes suelen ser sustancias irritantes que se emplean en un ambiente laboral “sucio”. El trabajador puede tener un asma provocada por esta sustancia, pero también podría tratarse de un asma bronquial que empeore por su efecto irritante. Estas sustancias suelen dar respuestas bronquiales tardías que, clínicamente, se traducen en síntomas al final de la jornada laboral o durante las madrugadas, necesitando más de una semana para que la mejoría clínica sea evidente. Todos estos rasgos hacen que la sospecha del diagnóstico de asma ocupacional sea verdaderamente difícil. Se han propuesto numerosos cuestionarios para incluir en la historia laboral pero la utilidad de éstos no está suficientemente valorada. Los pacientes pueden negar o infravalorar los síntomas, o bien exagerar los mismos, en función de una esperada compensación económica.

Una parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO es el análisis cuidadoso de las características de la exposición ocupacional. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales y solicitar al paciente los datos de las fichas de seguridad de los productos químicos y biológicos que manipula, así como los informes de higiene industrial donde se muestren los valores límite ambientales (VLA) presentes en su entorno laboral.

### Pruebas inmunológicas

Cuando existe una sensibilización mediada por IgE es posible utilizar pruebas cutáneas y pruebas *in vitro*. Las pruebas cutáneas de punción (*prick-test*) constituyen el método de elección porque son relativamente seguras y específicas. Dentro de estas últimas, la prueba de inmunofluorescencia y la de ELISA son las más empleadas. En general, las sustancias de APM poseen una buena sensibilidad y su negatividad permite, en algunos casos, descartar que el agente con que se ha hecho la prueba sea el responsable de los síntomas del enfermo. La mayoría de las sustancias de BPM son sustancias químicas reactivas, que se combinan con proteínas orgánicas, lo que en ocasiones permite obtener conjugados hapteno-proteína que pueden ser utilizados en diversas pruebas inmunológicas.

Por otra parte, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es una evidencia suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos<sup>(50)</sup>. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

### Monitorización del pico espiratorio de flujo (PEF)

El siguiente paso en la aproximación diagnóstica, en cuanto a relacionar los síntomas y la exposición ocupacional es la medida seriada del PEF. El PEF es el máximo flujo conseguido durante una espiración forzada desde la máxi-

ma insuflación pulmonar. Como otros índices derivados de una maniobra espiratoria forzada, se considera una medida indirecta del calibre de la vía aérea. No obstante, la monitorización del PEF durante periodos de trabajo y de baja laboral tiene sensibilidad según diferentes autores de 70-73 % y una especificidad de 82-100 % según autores<sup>(51,52)</sup>. Por lo tanto, esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del PEF debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor y su registro. La duración del estudio no está correctamente establecida pero parece que el registro del PEF 4 veces al día, 2 semanas con exposición y 2 semanas sin exposición es suficiente para medir la variabilidad<sup>(53)</sup>. El uso de medicamentos no debe cambiarse durante el periodo de monitorización y el registro debe realizarse antes de utilizar broncodilatadores. Liss y Tarlo<sup>(54)</sup> propusieron los siguientes criterios para la variación del registro del PEF:

1. Variabilidad del 20 % o mayor para efectuar el diagnóstico de asma.
2. La presencia de variabilidad se da en los días de trabajo comparado con los días fuera de él.
3. Si la variabilidad igual o mayor del 20 % se produce únicamente en una ocasión, o si los cambios se producen de forma progresiva a lo largo de varios días y no con carácter diario, el registro se considerará indeterminado.

#### Limitaciones de la medición del PEF: 1)

La motivación y honestidad es un requisito crucial y es a menudo un obstáculo insalvable. 2) La conformidad a realizar la medida puede ser baja debido a la frecuencia de evaluaciones diarias o a la pérdida de interés debido al largo periodo de monitorización (4 o más semanas). 3) En aquellos casos en los que el paciente esté de baja laboral, es necesario volver exponer al sujeto al medio de trabajo, lo que puede ser potencialmente peligroso. 4) Se precisa un

periodo relativamente largo de tiempo para obtener los resultados. Puede haber dificultades en la organización y con ello retrasos en el protocolo diagnóstico y decisiones operativas. 5) La necesidad de que el paciente precise estar en el trabajo puede ser un gran inconveniente si el paciente no está en el mismo puesto o si el trabajador está en desempleo. 6) La monitorización del PEF puede confirmar la relación entre síntomas de asma y exposición ocupacional pero no puede relacionar la condición de asmático a un agente específico a menos que se trate de un trabajador expuesto a un solo agente y con un aumento de IgE específica (agentes de APM). Por ello, en la mayoría de los trabajadores expuestos a agentes de BPM, este método es incapaz de distinguir entre asma ocupacional y asma exacerbada en el trabajo.

### **Determinación de la hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI)**

La medida de la HRBI (metacolina o histamina) es útil en varios aspectos del AO. En primer lugar, la HRBI es una característica del asma, sea o no ocupacional, y por ello nos confirma la existencia del asma. Se debe tener en cuenta que la ausencia de HRBI en un paciente con sospecha de AO no excluye el diagnóstico, especialmente si esta prueba se realiza cuando el paciente lleva mucho tiempo sin exponerse al agente sospechoso en el medio laboral. La HRBI puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. Por otra parte, la ausencia de HRBI medida inmediatamente después de la jornada laboral, cuando el individuo lleva trabajando durante más de 2 a 3 semanas prácticamente descarta el diagnóstico de AO<sup>(35)</sup>.

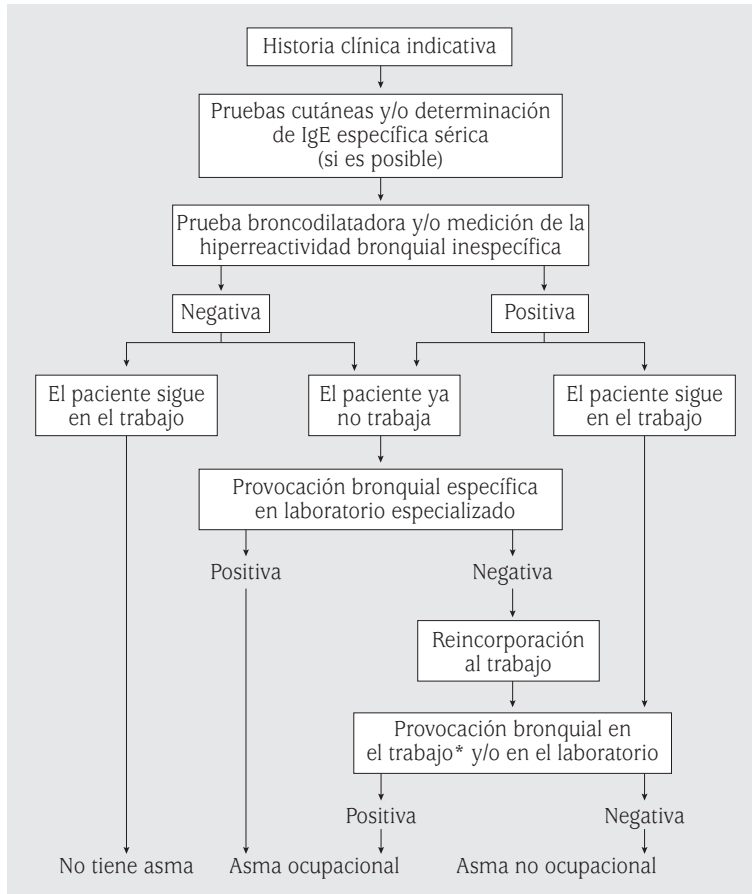
La determinación seriada de la HRBI en el trabajo y fuera de él puede ser un buen método para demostrar que el asma está relacionada con la ocupación, ya que ésta aumenta durante la exposición y generalmente, aunque no siempre, disminuye con el cese de la misma. Es necesario que el trabajador permanezca un

mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC<sub>20</sub>, considerándose significativas variaciones de más de 2 o 3 veces en los valores de la PC<sub>20</sub>. Para ello es requisito que el test de metacolina se realice de forma estandarizada y con el mismo aparato, ya que el principal inconveniente es su interpretación cuando la función pulmonar difiere de manera significativa en los diferentes días de realización de la prueba. Ello es debido a que el calibre basal de la vía aérea condiciona notoriamente la respuesta al broncoconstrictor.

Esta prueba se suele utilizar de forma paralela a la monitorización del PEF y en principio debería aportar un valor añadido, aunque algunos autores constatan que la medición seriada de la PC<sub>20</sub> no aumenta la sensibilidad ni la especificidad del PEF<sup>(36)</sup>. Otra aplicación del test de metacolina es para seleccionar la dosis del agente ocupacional con que se iniciará la provocación específica. Así, cuanto mayor sea el grado de HRBI, menor deberá ser la dosis inicial de dicho agente. Por último, no se debe olvidar que la HRBI es uno de los elementos importantes en la valoración objetiva del grado de deterioro e incapacidad de los pacientes con AO.

### **Estudio del esputo inducido**

La proporción de eosinófilos en el esputo está aumentada en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de APM o BPM, aunque existe también un subgrupo de pacientes donde predominan los neutrófilos. El valor añadido del estudio del esputo es complementar el resultado de otras técnicas, como las mediciones seriadas del PEF y de la metacolina o la brocoprovocación específica. El añadir el análisis de esputo al seguimiento del PEF puede aumentar la especificidad de la prueba entre un 18 y 26%, dependiendo si se elige como punto de corte el incremento en el porcentaje de eosinófilos durante el periodo laboral superior al 1 o al 2%. La sensibilidad de la prueba aumenta menos (8,2%) o incluso disminuye en un 12% dependiendo de dicho punto de corte.



**FIGURA 2.** Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional<sup>(2)</sup>. *Ig: inmunoglobulina; \*: podría requerir medir la exposición.*

### Medición de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Existen pocos estudios que hayan examinado los cambios del FeNO en paciente por AO. En un estudio en asmático, trabajadores con animales de laboratorio, se encontró un aumento de los niveles de FeNO, en relación a trabajadores sanos<sup>(37)</sup>. También se ha encontrado aumento de FeNO después de resultados positivos a la PBE en trabajadores que previamente tenían niveles normales de FeNO<sup>(38)</sup>.

### Prueba de provocación bronquial específica (PBE)

La prueba de provocación bronquial específica consiste en la inhalación del agente sospechoso a dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración

irritante. Tras la provocación bronquial, se debe monitorizar de forma seriada y a cortos intervalos el FEV<sub>1</sub>. El objetivo de la provocación específica es confirmar la broncoconstricción y/o la aparición o aumento de HRBI tras la exposición del agente ocupacional sospechoso. Esto nos sirve para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral<sup>(39)</sup>.

La PBE es especialmente útil para llegar al diagnóstico etiológico del AO y se considera el patrón de referencia ya que, realizada de forma correcta, permite demostrar una relación de causa-efecto entre la exposición laboral y los síntomas asmáticos. Las principales indicaciones de la PBE, según Normativa SEPAR<sup>(2)</sup>, se exponen en la figura 2.

### **Métodos de provocación bronquial específica**

El objetivo es reproducir la actividad laboral de forma controlada en cabinas, cubículos o mediante sistemas de nebulización bajo supervisión y controlando la función pulmonar. Otra forma puede ser en el lugar de trabajo pero vigilando que la sustancia sospechosa no se encuentre por encima de los valores límite ambientales (VLA). Dependiendo de la sustancia, elegiremos distintos modos de exposición:

- Sustancias hidrosolubles de peso molecular bajo o alto: se realiza un extracto acuoso en una concentración entre 10 y 20 p/v. Se realizan varias diluciones para empezar con aquella que produce una pápula en la prueba de *prick test* de 3 mm.
- Polvos no hidrosolubles: para realizar provocaciones bronquiales con polvo, Pepys y cols.<sup>(40)</sup> describieron un sistema muy sencillo que consiste en pasar de una bandeja a otra el polvo en cuestión, generalmente mezclado con lactosa, para producir una nube de polvo que respirará el paciente en una cabina de unos 6 m<sup>3</sup> y con un sistema de extracción de aire al exterior. El primer día se realiza la PBE utilizando lactosa como placebo y, posteriormente, se realizan exposiciones con dosis crecientes del agente mezclado con la lactosa.
- Gases o vapores: los métodos se clasifican en sistemas estáticos y dinámicos o de flujo continuo. En los estáticos se mezcla una cantidad conocida de gas con una cantidad conocida de aire para producir una determinada concentración<sup>(41)</sup>. En los sistemas dinámicos el flujo de aire y el índice de adición de gas se controlan cuidadosamente para producir un índice conocido de dilución, siendo estos sistemas los únicos que aseguran unas concentraciones adecuadas<sup>(42)</sup>.

### **Monitorización y seguimiento**

El FEV<sub>1</sub> es el parámetro más fiable y reproducible de obstrucción pulmonar y se considera de referencia. Se mide cada 10 minutos

durante la primera hora y cada hora durante 8 horas. Se utilizan aparatos portátiles computarizados que guardan los resultados en la memoria. Se considera positiva una reducción del FEV<sub>1</sub> igual o mayor al 20% en cualquier momento del seguimiento. También se deben considerar reducciones del FEV<sub>1</sub> del 15% si se acompañan de síntomas respiratorios. Las curvas obtenidas siempre hay que compararlas con el día control de placebo para comprobar que las posibles reducciones de la función pulmonar se producen sólo tras las provocaciones específicas. También puede observarse aumento de eosinófilos<sup>(17)</sup> y, en algunos casos, neutrófilos<sup>(43)</sup>, aunque se desconocen los factores que influyen en el tipo de respuesta inflamatoria.

Es muy recomendable considerar la HRBI antes y a las 24 horas de la PBE. El aumento o la positivización de la HRBI después de una PBE nos pueden confirmar la especificidad de la prueba de provocación con el agente sospechoso<sup>(44)</sup>. Si la PBE con el agente sospechoso es negativa, pero aparece un aumento significativo de la PC<sub>20</sub> metacolina o histamina a las 24 horas de la provocación, debemos sospechar que el paciente ha perdido de forma parcial su capacidad de respuesta al agente causa y realizar una nueva PBE a los pocos días.

### **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

El paciente con el diagnóstico de AO debe recibir el tratamiento farmacológico adecuado, en función de la gravedad del asma según las guías de manejo de esta enfermedad<sup>(45)</sup>.

Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Es importante que se diferencie entre AO de mecanismo inmunológico del asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a concentraciones mínimas. La utilización de protección respiratoria (mascarillas, respiradores), por lo general,

TABLA 4. Valoración de la incapacidad laboral en el asma<sup>(2)</sup>

Puntuación	FEV <sub>1</sub> (%)	Porcentaje de cambio en el FEV <sub>1</sub>	Grado de hiperrespuesta PC <sub>20</sub> (mg/ml)	Necesidad de medicación
0	> 80	< 10	> 8	Sin medicación
1	70-80	10-19	8-0,6	Broncodilatadores ocasionales
2	60-69	20-29	0,6-0,125	Broncodilatadores o cromoglicato diarios o corticoides inhalados <sup>a</sup>
3	50-59	> 30	< 0,125	Broncodilatadores corticoides inhalados <sup>a</sup> , corticoides o 3 ciclos/año de corticoides sistémicos
4	< 50			Broncodilatadores corticoides inhalados <sup>b</sup> , corticoides orales a diario o en días alternos

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PC<sub>20</sub>: concentración que en la prueba de provocación produce una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% o superior. a: 800 µg de beclometasona o equivalente; b: > 1.000 µg de beclometasona o equivalente (> 800 µg de budesonida; > 500 µg de fluticasona; > 2.000 µg de flutisolido o triamcinolona, o > 400 µg de ciclesonida).

Clase	Incapacidad	Puntuación total
1	0%	0
2	10-25%	1-5
3	6-50%	6-9
4	51-100%	10-11 o asma no controlada a pesar de su máximo tratamiento

es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo, trasladándose a zonas donde hay menor exposición y escasos riesgos de escapes accidentales, o bien aplicando medidas de control ambiental e higiene industrial para disminuir la exposición. No obstante, la exposición a irritantes puede empeorar los síntomas de asma como ocurre en todo paciente asmático.

La mejoría de la clínica tras el cese de la exposición al agente causal se observa sólo en algunos pacientes con AO mientras que, en un porcentaje elevado, continúan sintomáticos y con HRB aunque, generalmente, sí se observa una importante mejoría al abandonar la exposición laboral<sup>(5)</sup>. La influencia del tratamiento

farmacológico en el pronóstico del AO y en la evolución de la respuesta bronquial específica e inespecífica ha sido escasamente estudiada. Un estudio realizado en 32 pacientes con AO de tipo inmunológico, que fueron seguidos durante 18 meses, mostró que el tratamiento con corticosteroides inhalados produce una importante mejoría del asma tras cesar la exposición al agente causal, y esta mejoría es mucho más pronunciada cuanto antes se instaure el tratamiento tras el diagnóstico<sup>(46)</sup>.

#### **Daño e incapacidad. Aspectos medicolegales**

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de AO, la mejor opción es recolocar al paciente en un puesto de trabajo en el que no esté expuesto al agente causal si el AO es por hipersensibilidad, o bien devolver al trabajador

a su puesto de trabajo una vez estabilizado, siempre y cuando no esté discapacitado para desempeñarlo y las condiciones higiénicas sean las adecuadas, si el asma se produjo por un mecanismo irritante. En este último caso, también sería adecuada la recolocación en un puesto de trabajo con una exposición a irritantes menos intensa.

Si estas opciones no son posibles, deberá evaluarse la incapacidad del paciente, existiendo diversas guías. En la tabla 4 se muestran las recomendadas de la *American Thoracic Society*<sup>(2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: american college of chest physicians consensus statement. *Chest*. 2008; 134: 1-41.
2. Orriols R, Shams KA, Alday E, et al. Normativa del Asma Ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42 (9): 457-74.
3. Balmes J, Becklake M, PlanBlanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 787-97.
4. Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialized world: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11 (2): 122-33.
5. Amelie J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 125-8.
6. Bardana EJ Jr. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (2): 408-11.
7. Kogevinas M, Zock JP, Kromhout H, et al. Exposure to substances in the workplace and new onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 370: 336-41.
8. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012; 39: 529-45.
9. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (3): 519-28.
10. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 280-305.
11. Andersson E, Olin AC, Hagberg S, et al. Adult-onset asthma and wheeze among irritant-exposed bleachery workers. *Am J Ind Med*. 2003; 43: 532-8.
12. Quirce S, Gala G, Pérez-Camo I, et al. Irritant-induced asthma: clinical and functional aspects. *J Asthma*. 2000; 37: 267-74.
13. Henneberg PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society Statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 368-78.
14. Disponible en: [www.asmanet.com](http://www.asmanet.com)
15. Disponible en: [www.asthme.csst.qc.ca](http://www.asthme.csst.qc.ca).
16. Disponible en: [www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml](http://www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml).
17. Lemiere C, Chaboillez S, Malo JL, et al. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 1063-8.
18. Taylor AJ. Respiratory irritants encountered at work. *Thorax*. 1996; 51: 541-5.
19. Gautrin D, Boulet LP, Boulet M, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 12-22.
20. Martin JG, Campbell HR, Iijima H, et al. Chlorine induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 568-74.
21. Newman-Taylor A. Asthma and work k: The Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *Ann Occup Hyg*. 2002; 46: 563-74.
22. Mapp CE. What is the role of genetics in occupational asthma? *Eur Respir J*. 2009; 33: 459-60.
23. Mapp CE. Genetics and the occupational environment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 113-8.
24. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, et al. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest*. 2003; 123: 283-8.
25. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, et al. Smoking and occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 577-84.
26. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ*. 1989; 299: 939-42.
27. Venables KM, Topping MD, Howe W, et al. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *BMJ*. 1985; 290: 201-4.

28. Mendonca EM, Algranti E, Freitas JB, et al. Occupational asthma in the city of Sao Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med.* 2003; 43: 611-7.
29. ElZiein M, Malo JL, Infante Rivard C, et al. Prevalence and association of welding related systemic and respiratory symptoms in welders. *Occup Environ Med.* 2003; 60: 655-61.
30. Chan-Yeung M, Brooks S, Albert M, et al. Assessment of asthma in the workplace. *Chest.* 1995; 108: 1084-117.
31. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, et al. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 827-32.
32. Anees W, Gannon PF, Huggins V, et al. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J.* 2004; 23: 730-4.
33. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, et al. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy.* 1995; 50: 711-7.
34. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest.* 1991; 100: 1480.
35. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N England J Med.* 1995; 333: 107-12.
36. Cote J, Kennedy S, Cha-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 592-8.
37. Adisesh LA, Kharitonov SA, Yates DH, et al. Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 876-80.
38. Piipari R, Piirila P, Keskinen H, et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests in occupational asthma. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1532-7.
39. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2612-29.
40. Pepys J, Pickering CAC, Loudon HWG. Asthma due to inhaled chemical agents piperazine dihydrochloride. *Clin Allergy.* 1972; 2: 189-96.
41. Hammad YY, Rando RJ, Abdel Kader H. Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol Immunol Clin.* 1985; 32: 37-44.
42. Vandeplas O, Malo JL, Cartier A, et al. Closed-circuit methodology for inhalation challenge test with isocyanates. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 582-7.
43. Lemiere C, Pelissier S, Tremblay C, et al. Leukotrienes and isocyanate-induced asthma: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1684-9.
44. Sastre J, Fernández-Nieto M, Novalbos A, et al. Need of monitoring non-specific bronchial hyperresponsiveness before and after Isocyanate inhalation challenge. *Chest.* 2003; 123: 1276-9.
45. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (7): 2-35.
46. Malo JL, Cartier A, Cote J, et al. Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma alters cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 953-60.

# EL ASMA EN SITUACIONES ESPECIALES

*Mercedes García-Salmones Martín, Celia Zamarro García, Laura Rey Terron*

## RESUMEN

Se evalúan distintas situaciones que pueden significar un cambio o dificultad añadida en el abordaje diagnóstico o terapéutico de pacientes con asma, tales como el asma en el embarazo y el asma en el anciano. También se comenta la disfunción de cuerdas, puesto que es una entidad que en numerosas ocasiones conduce a un diagnóstico erróneo de asma.

## INTRODUCCIÓN

Se ha dedicado este capítulo al asma en situaciones especiales que pueden presentar algún cambio o dificultad añadida a su manejo convencional. Entre ellas, destaca el embarazo debido a los cambios fisiopatológicos que suceden en la embarazada que pueden favorecer exacerbaciones o alterar el efecto de la medicación junto con la necesidad de utilizar fármacos seguros para el feto.

El asma ocupacional y el asma de difícil control merecen sendos capítulos aparte en esta monografía por lo que no van a ser contemplados en este capítulo.

En cambio, nos ocuparemos del asma en el anciano.

Por último, hablaremos de una situación con la que debemos hacer diagnóstico diferencial con el asma convencional: la disfunción de cuerdas vocales.

## ASMA EN EL EMBARAZO

El asma es la enfermedad respiratoria que con más frecuencia aparece durante el embarazo: de un 3 a un 8% de las mujeres gestantes tiene asma<sup>(1,2)</sup>.

## Cambios fisiológicos en la mujer durante el embarazo

Los valores espirométricos se alteran mínimamente en el embarazo ya que, la mecánica de la vía aérea no cambia significativamente. Sin embargo, aunque la capacidad vital (CV) y la capacidad pulmonar total (TLC) generalmente se mantienen debido a un aumento de la movilidad de las costillas y del diafragma, la capacidad pulmonar total puede disminuir ligeramente en el último trimestre, mientras que el volumen residual (RV) y la capacidad residual funcional (FRC) normalmente disminuyen debido a la elevación del diafragma por el aumento del útero.

Posiblemente la hiperreactividad bronquial disminuya durante el embarazo, aunque no hay estudios con número significativo de pacientes en ese sentido, debido a que se evita realizar test de bronco provocación durante el embarazo.

En cuanto a la gasometría arterial, encontraremos una cifras mayores de PaO<sub>2</sub> con niveles de PaCO<sub>2</sub> inferiores y una ligera alcalosis respiratoria debido al aumento de la ventilación minuto en probable relación con niveles circulantes más elevados de progesterona<sup>(3)</sup>. Tenemos por ello que tener presente que durante una crisis de asma en la mujer embarazada una PaCO<sub>2</sub> > 35 o una PO<sub>2</sub> < de 70 implican un compromiso respiratorio mucho más severo que en una persona no embarazada.

Durante una crisis de asma además, la hipoxemia materna directamente reduce la oxigenación del feto, cuya PaO<sub>2</sub> suele ser aproximadamente 1/3 de la del adulto. La reducción de flujo sanguíneo al útero debido a

alcalosis significativa de la madre, hipotensión o vasoconstrictores, puede además contribuir a empeorar la oxigenación fetal. El feto establece mecanismos de compensación de la hipoxemia en estas situaciones, disminuyendo sus movimientos, incrementado la extracción de oxígeno tisular y con la redistribución vascular a órganos vitales. Una respuesta común a la hipoxemia crónica es el detrimento del crecimiento a favor de mantener funciones vitales, resultando en fetos pequeños para su edad gestacional<sup>(4)</sup>.

### **Efectos del embarazo en la mujer con asma**

En un estudio prospectivo que incluyó a 366 embarazos en 330 mujeres asmáticas se observó que el asma empeoraba durante el embarazo en un 35 %, mejoraba en un 28 %, se mantenía sin cambios en un 33 % y en un 4 % no se podía determinar<sup>(5)</sup>. En general, el asma fue menos severa durante las últimas 4 semanas de embarazo. En las que mejoraban, esto fue gradual durante el embarazo. En las mujeres que empeoraban, los síntomas fueron peores entre la semana 29 y 36 de gestación. El curso del asma en sucesivos embarazos de una misma paciente tendía a ser parecido.

Las exacerbaciones de asma ocurren en un 20 a 36 % de las gestantes asmáticas<sup>(6)</sup>. Un 6 % precisan ingreso hospitalario por agudización grave<sup>(7)</sup>. Dichas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50 % pueden padecer una exacerbación. Los desencadenantes más frecuentes son los virus.

Las exacerbaciones graves suelen ser más frecuentes entre la semana 14 a 24 de gestación, en posible relación con abandono de medicación glucocorticoidea inhalada de mantenimiento<sup>(8)</sup> generalmente motivado por el temor de la embarazada a tomar fármacos que pudieran tener algún efecto nocivo sobre el feto.

### **Efectos del asma en el embarazo**

El asma gestacional se ha asociado con un incremento pequeño pero significativo de complicaciones del embarazo, tales como

mortalidad perinatal, preeclamsia, y prematuridad y bajo peso del recién nacido, aunque no todos los estudios encuentran esta asociación.

El estudio más grande<sup>(9)</sup> comparó 37.585 embarazadas con asma con 234.434 no asmáticas, encontrando que las primeras tenían más riesgo de hemorragia pre o postparto (OR 1,20 y 1,38, respectivamente), anemia (OR 1,06), depresión (OR 1,52) y cesáreas (OR 1,11). No encontraron diferencias en abortos ni en la mayoría de las complicaciones obstétricas. No evaluaron nacimientos pretérmino, bajo peso ni retraso del crecimiento intrauterino.

Kallen y cols.<sup>(10)</sup> encontraron un 15 a 20 % de aumento de riesgo en pacientes asmáticas de mortalidad perinatal, preeclamsia, parto pretérmino o bajo peso al nacer, con riesgo hasta un 30 % en mujeres con asma severa. No encontraron riesgo de malformaciones.

Las causa probable de estos efectos es la disminución del FEV<sub>1</sub> y la hipoxia maternas o bien complicaciones derivadas del tratamiento del asma. Probablemente un tratamiento adecuado del asma disminuya la incidencia de complicaciones.

### **Medidas generales en el tratamiento de la gestante con asma**

#### ***Monitorización de la función pulmonar***

El diagnóstico de asma durante el embarazo se realiza con espirometrías con test de broncodilatador positivo. Evitaremos realizar broncoprovocaciones. Ocasionalmente puede ser difícil diferenciar la sintomatología del asma de la sensación de disnea normal que se experimenta durante el embarazo. La presencia de tos y sibilancias sugiere asma y puede ser útil la medición regular de pico flujo y el realizar espirometrías en el seguimiento. Es fundamental estrechar la vigilancia para asegurar un buen control del asma durante el embarazo.

#### ***Control ambiental y abandono de tabaco***

Debemos insistir en evitar exposición a alérgenos (insistir en alérgenos domésticos, en

especial mascotas) así como irritantes inespecíficos como polución y humos.

Con respecto al tabaco, es fundamental que la gestante asmática deje de fumar durante el embarazo, ya que el tabaco puede predisponer a exacerbaciones y aumentar la necesidad de medicación<sup>(11)</sup>, además de producir por sí mismo un aumento de la morbilidad perinatal que puede sumarse a la del asma.

### **Educación de la paciente**

Es importante incidir en el reconocimiento de los síntomas de la exacerbación, evitar factores precipitantes e insistir en la necesidad de uso correcto de la medicación. La paciente debe disponer de un plan de tratamiento para las exacerbaciones.

Se debe siempre explicar la seguridad de la medicación del asma para el embarazo. La embarazada debe conocer que es más seguro tomar la medicación que tener una exacerbación<sup>(12)</sup>.

### **Tratamiento farmacológico en la embarazada con asma**

Aunque prácticamente todos los medicamentos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta, la experiencia con la mayoría de la medicación usada para el tratamiento del asma sugiere mínimos efectos adversos sobre el feto por lo que, el tratamiento farmacológico no difiere en general de los que se emplean fuera del embarazo, incluidas las agudizaciones<sup>(13,14)</sup>.

Existen estudios de cohortes que muestran falta de efectos secundarios en mujeres embarazadas con albuterol, metaporterenol, teofilina, cormoglicato disódico, beclometasona y budesonida. Sin embargo no hay datos concluyentes en humanos con formoterol, salmeterol, ipratropio, nedocromil, zafirlukast y montelukast.

Un estudio realizado en 2.014 recién nacidos, cuyas madres fueron tratadas con budesonida inhalada durante el periodo de gestación, no constató una mayor incidencia de teratogénesis (3,8%) en comparación con la de la población general (3,5%)<sup>(15)</sup>.

Los estudios clínicos de seguridad de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (fundamentalmente, salbutamol) no observaron un mayor riesgo de efectos secundarios<sup>(16)</sup>, sin embargo, no hay información concluyente sobre los de acción larga.

Aunque se asoció el uso de glucocorticoides orales, especialmente en el primer trimestre, con un mayor riesgo de malformaciones fetales<sup>(17)</sup>, no hay evidencia actual concluyente sobre este punto, por lo que se considera que pueden administrarse durante el embarazo siempre que su uso esté justificado.

No existen estudios concluyentes sobre la seguridad de los antileucotrienos en el embarazo<sup>(18)</sup>.

Con respecto a la seguridad de las teofilinas, los ensayos en el embarazo no constataron un mayor riesgo de efectos adversos.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009<sup>(19)</sup> establece como recomendaciones claras los dos siguientes puntos:

- Debe extremarse el seguimiento del asma durante el embarazo ya que, un mal control del asma puede dar lugar a mayor morbi-mortalidad materna y fetal.
- En el tratamiento de mantenimiento se recomienda utilizar los fármacos habitualmente empleados (agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos y glucocorticoides inhalados).

De igual manera el Grupo de trabajo de asma y embarazo del *National Asthma Education Program*<sup>(20)</sup> revisó los datos disponibles e hizo una serie de recomendaciones.

En la tabla 1 se muestra el resumen de recomendaciones de las guías en el tratamiento global de la mujer embarazada.

En resumen: es fundamental prevenir exacerbaciones de asma y optimizar la función pulmonar en la gestante, para lo que debemos realizar una monitorización de la función pulmonar e insistir en controlar los desencadenantes ambientales. En cuanto al tratamiento farmacológico básicamente es similar a la del paciente asmático no gestante con algunas preferencias debido a la mayor experiencia de esos fármacos en el

TABLA 1. Resumen de recomendaciones y nivel de evidencia según GEMA 2009

NAEPP 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 (1): 31-3.

Asthma in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 90. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 457-64.

Recomendación para el asma durante el embarazo	Nivel de evidencia
El efecto del asma sobre el embarazo y viceversa no suponen contraindicación para la gestación	B
Estar bajo un tratamiento que controle los síntomas asmáticos es más seguro para la paciente y para el feto	B
La evaluación ha de incluir valoraciones clínicas, espirometría y ocasional medición de parámetros inflamatorios	B
Para evaluar la función pulmonar es preferible la espirometría frente a la medición del flujo respiratorio máximo, aunque ésta podría ser suficiente	C
Se recomienda la evaluación de la función pulmonar (espirometría) de rutina en pacientes embarazadas con asma persistente, ya que la función pulmonar y la gravedad del asma podrían variar durante la gestación	C
Los glucocorticoides inhalados son la terapia controladora de primera elección en el asma persistente	B
La budesonida es el glucocorticoide de elección	B
El salbutamol inhalado es la terapia de alivio de elección	B
Salmeterol y formoterol pueden utilizarse en casos seleccionados, valorando el análisis riesgo-beneficio	C
Montelukast, zafirlukast y nedocromilo sódico pueden seguir empleándose en gestantes con asma de control difícil que han respondido previamente a estos fármacos	C
Se puede continuar la inmunoterapia en pacientes que estén en dosis de mantenimiento y que obtengan beneficio terapéutico demostrado	B
No contraindican la lactancia: la prednisona, las teofilinas, los antihistamínicos, los glucocorticoides inhalados, los agonistas adrenérgicos $\beta_2$ ni el cromoglicato disódico	B
Se disminuye la necesidad de medicación si se identifican, controlan y evitan factores maternos desencadenantes (obesidad, alérgenos, irritantes y humo del tabaco)	B
Aplicación del programa de educación en asma: monitorización de síntomas y de la variabilidad diaria de la función pulmonar (medidor de flujo espiratorio máximo), revisión de la correcta técnica inhalatoria, instauración y revisión periódica del plan de acción	C

embarazo. En general se prefiere budesonida inahalda a otros esteroides y se prefiere utilizar dosis medias del mismo frente a combinación de bajas dosis de glucocorticoides con agonista  $\beta_2$  de larga acción. Se prefiere salmeterol a formoterol por mayor experiencia con el primero.

El manejo de las exacerbaciones agudas de asma es similar al de pacientes no asmáticos pudiendo emplearse beta-agonistas de acción corta, anticolinérgicos y glucocorticoides sistémicos, e incluso, en caso de ser necesario, sulfato de magnesio. Es esencial la monitorización de madre y feto.

Aunque se ha asociado el uso de esteroides sistémicos con un riesgo ligeramente mayor de malformaciones congénitas, preeclampsia, bajo peso e insuficiencia adrenal neonatal, estos riesgos son pequeños comparados con el riesgo de la madre y del feto frente a una crisis de asma incontrolada, por lo que deben usarse en las exacerbaciones si son necesarios para su control, en dosis similares a las empleadas en no gestantes.

Se recomienda no iniciar inmunoterapia durante el embarazo, si bien puede continuarse en aquellas pacientes que ya estaban en tratamiento con aparente beneficio.

### ASMA EN EL ANCIANO

El asma es común en pacientes mayores de 65 años, con una prevalencia aproximada de 4-8 %<sup>(21)</sup>, pudiendo distinguir un grupo que ha tenido síntomas desde su juventud y otro grupo en el que el asma se presenta a edad tardía y en el que el diagnóstico diferencial con la enfermedad obstructiva crónica puede ser más difícil.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes ancianos con asma tienen al menos una prueba cutánea positiva a un neumalérgeno y, aproximadamente, tres cuartas partes de los ancianos asmáticos son alérgicos a uno o más alérgenos domésticos comunes.

En este grupo de pacientes es frecuente la presencia de comorbilidades, siendo muy frecuente la coexistencia de enfermedad cardiovascular, en especial cardiopatía isquémica con mayor riesgo de arritmias.

Por otra parte la hipertensión, la enfermedad coronaria y el glaucoma pueden necesitar tratamientos que pueden desencadenar un asma subyacente (como  $\beta$ -bloqueantes o aspirina).

Los pacientes ancianos pueden tener obstrucción de la vía aérea moderada o severa con escasa sintomatología, probablemente por adaptación a la larga presencia de los síntomas<sup>(22)</sup>. Debemos sospechar asma en pacientes con tos crónica no fumadores.

La mayoría de los pacientes ancianos pueden hacer perfectamente una espirometría y la respuesta a broncodilatadores es similar a la de adultos más jóvenes, sin embargo, la prevalencia de hiperrespuesta bronquial con metacolina es mayor en los ancianos comparados con adultos de edad media. Por este motivo, en pacientes ancianos podría ser más apropiado considerar como límite de posibilidad una PC<sub>20</sub> de menos de 4 mg/ml en lugar de 8 mg/ml<sup>(23)</sup>.

La medición de pico flujo suele ser poco valorable en estos pacientes por dificultades técnicas.

Con frecuencia en los pacientes ancianos tenemos mayor dificultad de diagnóstico, teniendo que diferenciar una posible asma de otras entidades. En la tabla 2 se encuentran reflejadas la mayoría de éstas. Las tres causas más comunes de disnea crónica o intermitente en ancianos son EPOC, insuficiencia cardíaca y asma<sup>(24)</sup>. La historia de tabaquismo y una prueba de difusión pulmonar alterada sugieren EPOC. La presencia de signos como presión venosa elevada, edemas, disfunción sistólica en ecocardiograma y alteración en la radiografía de tórax aumentan la posibilidad de que se trate de una insuficiencia cardíaca.

El tratamiento en estos pacientes es similar al de pacientes de cualquier edad, teniendo en cuenta algunas salvedades:

En estos pacientes son mucho más frecuentes problemas de mala técnica de la terapia inhalada, lo que suele resolverse con cámaras espaciadoras e inhaladores MDI.

En pacientes con fibrilación auricular o enfermedad coronaria debemos incrementar las dosis de glucocorticoides inhalados intentando disminuir la dosis de  $\beta_2$ -agonistas. Por el contrario, en pacientes con osteoporosis o glaucoma, intentaremos añadir  $\beta$ -agonistas de larga duración con el fin de disminuir los glucocorticoides inhalados.

Deberíamos evitar tratamiento crónico con esteroides orales por sus múltiples efectos secundarios en los ancianos, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera, hiperglucemia y herpes zoster. Cuando reciben ciclos frecuen-

TABLA 2. Diagnóstico diferencial en pacientes ancianos

Enfermedad	Test diagnósticos útiles
Asma	Espirometría con test de broncodilatación Metacolina
Fibrilación auricular	Electrocardiograma
Bronquiectasias	Expectoración muy abundante TAC de tórax
EPOC	Tabaquismo Espirometría, pletismografía, difusión TAC de tórax
Enfermedad coronaria	Test de esfuerzo
Falta de entrenamiento	Test de ejercicio cardiopulmar
Insuficiencia cardíaca	BNP Ecocardiograma
Obesidad	Test de ejercicio cardiopulmonar
Tromboembolismo pulmonar	Gasometría arterial basal AngioTAC pulmonar
Enfermedad pulmonar vascular	Ecocardiograma Cateterismo derecho
Enfermedad pulmonar restrictiva	Pletismografía y test de difusión
Obstrucción de vía aérea superior	Laringoscopia Morfología de la curva flujo-volumen en espirometría

*Modificado de Enright PL, Barr RG. Diagnosis and management of asthma in older adults. www.UpToDate.com.*

tes de esteroides orales debemos introducir tratamiento preventivo para la osteoporosis y evaluar mediante densitometrías ese punto.

Asimismo, debemos evitar tratamiento con teofilinas por su mayor toxicidad en estos pacientes.

### DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

La disfunción de cuerdas vocales se define como una “aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración que puede simular una crisis de asma<sup>(25)</sup>”.

Clínicamente puede manifestarse como como estridor laríngeo, disnea, disfonía, tos seca, tiraje muscular y/o respiración superficial, y puede acompañarse de sibilancias en la región torácica superior. Raramente puede ser de tal severidad que requiera intubación endotraqueal o traqueotomía.

Con gran frecuencia estos pacientes son diagnosticados de asma por confusión con la auscultación pulmonar.

En la laringe normal las cuerdas vocales realizan una abducción en la inspiración con lo que abren la glotis, lo que está controlado por el nervio vago, y realizan una aducción parcial con la espiración con lo que cierran la glotis un 10-40%. La aducción normal de las cuerdas vocales ocurre con la fonación y durante la maniobra de Valsalva. En la disfunción de cuerdas, la aducción sucede con la inspiración, espiración o ambas. Además la pared posterior de la laringe puede moverse anteriormente y comprimir así la vía aérea.

Se ha relacionado con factores psiquiátricos tales como la ansiedad y trastornos de personalidad<sup>(26)</sup> siendo más frecuente en mujeres adolescentes.

Hay una forma que ocurre predominantemente en mujeres jóvenes atletas que presentan disnea y estridor desencadenado por el ejercicio<sup>(27)</sup>.

La mayoría tiene una espirometría normal si bien la curva flujo-volumen puede mostrar interrupciones del asa inspiratoria y un incremento del cociente entre el flujo espiratorio forzado al 50 % de la capacidad vital.

El diagnóstico se confirma con la visualización de las cuerdas mediante fibrolaringoscopia, que debe ser realizada por un experto para evitar confusión con otras entidades como parálisis de cuerdas, reflujo laríngeo o edemas de laringe. Aunque los hallazgos son únicamente visibles durante el episodio agudo, muchas veces se reproducen diciéndole al paciente que represente lo que le ocurre durante el ataque.

Los tratamientos propuestos son las técnicas de rehabilitación logofoniatría y de relajación, agentes anticolinérgicos inhalados, la inhalación de helio o el uso de una mascarilla facial con resistencia inspiratoria. El tratamiento con  $\beta_2$  es de escasa utilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Liccardi G, Cazzola M, Canonica GW, et al. General strategy for the management of bronchial asthma in pregnancy. *Respir Med.* 2003; 97 (7): 778.
- Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med.* 2000; 109 (9): 727.
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Inmunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26: 1-12.
- Weinberger SE, Schatz M. Physiology and clinical course of asthma in pregnancy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies, a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81: 509-17.
- Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 1046-54.
- Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006; 61 (2): 169-76.
- Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (5): 463-6.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 991-7.
- Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, Leishear K, Reddy UM, Chen Z, et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 127.e1-8.
- Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax.* 2010; 65 (8): 739-44.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (1): 120-6.
- NAEPP 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 (1): 34-46.
- Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 457-64.
- Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonid in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 392-5.
- Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K. Short term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171 (3): 770-3.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000; 62: 385-92.
- Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ.* 2007; 334: 582-5.
- GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. SEPAR, SEAIC, SEORL, semFYC, SEMER-

- GEN, SEMG, GRAP, SEICAP, SENP, Foro Español de Pacientes. Madrid: Luzán, 5; 2009.
20. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051) [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) (Accessed on January 05, 2012).
  21. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ.* 2002; 51: 1-13.
  22. Weiner P, Magadle R, Waizman J, et al. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J.* 1998; 12: 564-8.
  23. Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. *Chest.* 2001; 119: 1685.
  24. Yernault JC. Dyspnoea in the elderly: a clinical approach to diagnosis. *Drugs Aging.* 2001; 18: 177.
  25. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med.* 1983; 308 (26): 1566-70.
  26. Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (3): 481-5.
  27. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest.* 2003; 123: 468-74.

# Índice de autores

---

## **Carlos Almonacid Sánchez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

## **Soledad Alonso Viteri**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid

## **M<sup>a</sup> Belén Arnalich Jiménez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Henares Coslada. Madrid

## **Itziar Arrizubieta Basterrechea**

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia

## **Álvaro Casanova Espinosa**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Henares Coslada. Madrid

## **Carolina Cisneros Serrano**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

## **Rocío Magdalena Díaz Campos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Gilda Fernandes**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

## **Juan Fernández-Lahera Martínez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **Mercedes García-Salmones Martín**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid

## **Rosa Mar Gómez Punter**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

## **Cristina López Riobos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid

## **Antolín López Viña**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

## **Carlos Melero Moreno**

Instituto de Investigación. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Beatriz Morales Chacón**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Cristina Navarro Soriano**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

## **Silvia Pascual Erquicia**

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia

## **M<sup>a</sup> Socorro Pérez Bustamante**

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid

## **Miguel Perpiñá Tordera**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

## **Celia Pinedo Sierra**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Laura Rey Terron**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid

## **Gema Rodríguez Trigo**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **David Romero Ribate**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **M<sup>a</sup> Ángeles Ruiz Cobos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Henares Coslada. Madrid

**Silvia Sánchez-Cuéllar**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid

**María Somiedo Gutiérrez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid

**Andrea Trisán Alonso**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

**Isabel Urrutia Landa**

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia

**Carlos Villasante Fernández-Montes**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Celia Zamarro García**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid

# Índice de materias

---

**A**dherencia al tratamiento 79

Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA) 91

Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga (LABA) 88

Antecedentes familiares 51

Anticolinérgicos

de acción corta 91

de acción prolongada 91

de acción prolongada-tiotropio 107

Anticuerpo monoclonal anti-IgE 103

Anticuerpos anti-IgE (omalizumab) 90

Anti factor de necrosis tumoral alfa 106

Antileucotrienos (ALT) 89

AO por hipersensibilidad o inmunológica 133, 134

AO por irritantes o no inmunológica 134, 136

Asma

en el anciano 149

en el embarazo 145

mal controlada 116

ocupacional 133

Aspergilosis broncopulmonar alérgica 127

**C**omorbilidad en el asma 125

Comorbilidad psiquiátrica 129

Control 69

Control ambiental 99

Cromonas 91

Curva flujo-volumen 52

**D**año e incapacidad 142

Disfunción de cuerdas vocales 129, 150

Disnea 51

Dolor torácico 51

**E**ducación en el asma 77, 99

Epidemiología del asma 10

Espujo inducido 54

Expectoración 51

Exposición a desencadenantes 99

**F**actores

de riesgo 114

para el desarrollo de asma 19

desencadenantes 51

Fenotipos asmáticos 59

Fisiopatología del asma 35

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 55

**G**lucocorticoides inhalados (GCI) 87

Glucocorticoides sistémicos 90, 92

Gravedad 67

**H**iperrespuesta bronquial del asma 35

**I**mpacto económico del asma 13

Inflamación de la vía aérea 20

Inmunoterapia hiposensibilizante 91

Interleucina

4 106

5 104

9 106

13 105

**L**avado de nitrógeno 57

**M**edidas no farmacológicas en el tratamiento del asma 99

Metilxantinas 90

Modificadores de la vía del ácido  
araquidónico 109  
Mortalidad del asma 12

**N**ariz electrónica 58  
Nuevos broncodilatadores 108

**O**besidad 128  
Obstrucción de la vía aérea 36  
Oscilometría de impulsos 57

**P**atogenia del asma 19  
*Peak flow* o flujo pico máximo (FEM) 53  
Poliposis nasosinusal 126  
Pruebas de función respiratoria 52  
Pruebas de sensibilización alérgica 56

**R**eflujo gastroesofágico 127  
Remodelación en el asma 27  
Rinitis 125

**SAOS** 128  
Sibilancias 51  
Sistemas de inhalación 92

**T**abaco 129  
Teofilinas de acción corta 92  
Termoplastia 110  
Test broncodilatador 52  
Test de provocación bronquial 53  
Tos 51  
Tratamiento farmacológico del asma 87

