



# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

**un**  
i Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**



[www.unia.es](http://www.unia.es)





# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

**Manuel Alcántara Villar (Coordinador)**

EDITAN:  
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA  
Monasterio de Santa María de las Cuevas.  
Calle Américo Vespucio, 2.  
Isla de la Cartuja. 41092 Sevilla  
[www.unia.es](http://www.unia.es)

COLABORAN: LETI Laboratorios y FAES FARMA

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN: Manuel Alcántara Villar

COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:  
Universidad Internacional de Andalucía

COPYRIGHT: Los autores

FECHA: 2012

EDICIÓN: 500 ejemplares

ISBN: 978-84-7993-227-5

DEPÓSITO LEGAL: SE 4485-2012

MAQUETACIÓN Y DISEÑO: Olga Serrano García y M<sup>a</sup> Dolores Lobo García

IMPRESIÓN: Servigraf Artes Gráficas

Esta edición ha sido realizada con la colaboración de:



# Índice

<b>Introducción</b> <b>Manuel Alcántara Villar.</b> Coordinador	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO I. Epidemiología e historia natural del asma</b> <b>Manuel Alcántara Villar</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO II. Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma</b> <b>Santiago Quirce Gancedo</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO III. Inmunobiología y genética del asma: el modelo del polen de olivo</b> <b>Joaquín Quiralte Enriquez</b>	<b>51</b>
<b>CAPÍTULO IV. Qué es y qué no es asma</b> <b>José María Vega Chicote</b>	<b>63</b>
<b>CAPÍTULO V. Asma bronquial y rinitis alérgica ¿una relación causal?</b> <b>Ana Navarro Pulido</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO VI. Fenotipos y endotipos: hacia una nueva taxonomía del síndrome asma</b> <b>Joaquín Quiralte Enriquez</b>	<b>95</b>
<b>CAPÍTULO VII. Protocolos diagnósticos basados en la evidencia en asma bronquial</b> <b>José María Vega Chicote</b>	<b>105</b>
<b>CAPÍTULO VIII. Bases de la terapia inhalatoria en el asma</b> <b>José Damián López Sánchez</b>	<b>117</b>
<b>CAPÍTULO IX. La educación en el paciente asmático</b> <b>Manuel Alcántara Villar</b>	<b>131</b>
<b>CAPÍTULO X. Medidas de evitación de alérgenos y de prevención ambiental en el manejo del asma</b> <b>José Damián López Sánchez</b>	<b>151</b>

<b>CAPÍTULO XI. Grupos terapéuticos empleados en el tratamiento del Asma</b>	<b>159</b>
<b>José Damián López Sánchez</b>	
<b>CAPÍTULO XII. Tratamiento práctico del asma basado en el control de la enfermedad</b>	<b>177</b>
<b>José María Vega Chicote</b>	
<b>CAPÍTULO XIII. Inmunoterapia con alergen</b>	<b>197</b>
<b>para el asma</b>	
<b>Manuel Alcántara Villar</b>	
<b>CAPÍTULO XIV. Manejo práctico de las crisis asmáticas</b>	<b>213</b>
<b>Blanca Sáenz de San Pedro Morera</b>	
<b>CAPÍTULO XV. Estrategia diagnóstica y tratamiento actual en el asma de control difícil</b>	<b>233</b>
<b>Santiago Quirce Gancedo</b>	
<b>CAPÍTULO XVI. Asma y Embarazo</b>	<b>249</b>
<b>Blanca Sáenz de San Pedro Morera</b>	
<b>CAPÍTULO XVII. Peculiaridades del asma en la edad pediátrica</b>	<b>271</b>
<b>Ana Navarro Pulido</b>	
<b>CAPÍTULO XVIII. La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE</b>	<b>289</b>
<b>Joaquín Quiralte Enriquez</b>	
<b>CAPÍTULO XIX. Poliposis nasosinusal y asma</b>	<b>305</b>
<b>Ana Navarro Pulido</b>	
<b>CAPÍTULO XX. Asma ocupacional</b>	<b>321</b>
<b>Santiago Quirce Gancedo</b>	





# Introducción

**Manuel Alcántara Villar**  
Coordinador

El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas de la vida, de hecho es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad adulta, y la más frecuente en la infancia. En España se estima que afecta al 5% de la población, siendo su etiología, aunque no en todos los casos, mayoritariamente alérgica.

Su elevada prevalencia y el progresivo incremento su incidencia han convertido a esta enfermedad en un grave problema no sólo sanitario, sino también de índole económico. Así, se estima que entre el 1-2% del gasto total sanitario de los países desarrollados, está ocasionado por la asistencia y tratamiento del asma.

En la actualidad, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico del asma, no disponemos de un tratamiento curativo, de ahí que el principal objetivo sea el control de la enfermedad. No obstante, en la vida real el grado de control de la enfermedad resulta insuficiente. Probablemente la explicación a este fenómeno sea, por un lado, la variabilidad y complejidad de la misma enfermedad y, por otro, los aspectos relacionados con la falta de adherencia al tratamiento.

Este libro ha sido concebido como un pequeño manual, dirigido a profesionales sanitarios interesados en el tema, en el que se ha realizado una rigurosa puesta al día de distintos aspectos relacionados con la enfermedad, y cuyos objetivos fundamentales son: identificar de forma adecuada los casos de asma, conocer los nuevos avances en su diagnóstico y tratamiento y describir el manejo del paciente asmático en situaciones especiales para poder intervenir en estos pacientes de una forma diferenciada.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los autores de los distintos capítulos que componen esta obra, todos ellos con una gran experiencia clínica y calidad científica en el campo de la Alergología, por la labor realizada. Así mismo agradecer a los laboratorios LETI y FAES FARMA por su apoyo en la edición de esta obra.







# **CAPÍTULO I**

## **Epidemiología e historia natural del asma**

**Manuel Alcántara Villar**

## 1. El concepto de asma

El asma es una enfermedad compleja, variable, heterogénea y que supone un grave problema de salud en los países industrializados. Hoy en día se considera que el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa.

El concepto de asma ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. El primer intento de definición que consigue un amplio consenso internacional es la propuesta en 1959 por el **Ciba Foundation Guest Symposium**: *“El asma se refiere a la condición de aquellos individuos con un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, con cambios en la gravedad del proceso en cortos periodos de tiempo, ya sea espontáneamente o por la acción del tratamiento, y que no es debida a una enfermedad cardiovascular. Las características clínicas son una disnea anormal que puede ser paroxística o persistente, sibilancias y, en muchos casos, mejoría con fármacos broncodilatadores, incluyendo corticoides.”* Esta definición se centra en datos de carácter clínico, por lo que su especificidad es baja, pudiendo englobar otros procesos bronquiales obstructivos distintos del asma. En 1962, el **Comité de Estándares Diagnósticos de la American Thoracic Society** introduce en la definición el concepto de hiperreactividad bronquial, y posteriormente **Scadding** (1983), propone una definición en la que destaca la obstrucción reversible, aunque no proporciona datos objetivos sobre la cuantificación de la obstrucción ni de la reversibilidad. Esta última definición fue completada por **Godfrey** con aspectos clínicos: *“El asma es una enfermedad caracterizada por amplias variaciones de la resistencia al flujo aéreo de las vías aéreas intrapulmonares en cortos periodos de tiempo y se manifiesta por ataques recurrentes de tos o sibilancias separados por intervalos libres de síntomas. La obstrucción al flujo aéreo y los síntomas clínicos remiten en gran medida o completamente mediante el uso de fármacos broncodilatadores o esteroides.”* En 1987, **la American Thoracic Society** revisa su definición y propone la siguiente: *“El asma es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de la respuesta de las vías traqueobronquiales frente a varios estímulos. Los síntomas principales del asma son los*

*paroxismos de disnea, sibilancias y tos, que pueden variar desde moderados y a veces indetectables hasta intensos o muy graves (estatus asmático). La manifestación fisiológica primaria de esta hiperrespuesta es una obstrucción de las vías aéreas variable que puede observarse como una fluctuación espontánea en la intensidad de la obstrucción, como una mejoría significativa en la gravedad de la obstrucción tras la administración de broncodilatadores o corticoides, o como un aumento de la obstrucción producida por fármacos u otros estímulos. Histológicamente, los pacientes con asma fatal presentan evidencias de edema de la mucosa bronquial, infiltración de la mucosa o de la submucosa con células inflamatorias, especialmente eosinófilos y descamación del epitelio y obstrucción por moco de las vías aéreas periféricas.”* En esta definición, convergen los aspectos clínicos esenciales, destacando la variabilidad, incide en la hiperrespuesta ante múltiples estímulos y la obstrucción reversible al flujo aéreo, a la vez que es la primera en incluir una referencia explícita a la inflamación y en considerar al asma como un síndrome. Al concepto de síndrome también se adhieren **Holgate y Finnerty**: *“El asma no es una entidad, sino únicamente una forma de presentación clínica de las diversas alteraciones de los bronquios en las que pueden ocurrir cambios importantes en el calibre de la vía aérea durante cortos periodos de tiempo.”* A partir de este momento, todas las definiciones incluyen referencias a la inflamación. Así, en 1989 la **doctora Woolcock** propone una en la que, además de resaltar el carácter inflamatorio del asma, indica que de ella se derivan la obstrucción y la hiperrespuesta bronquial características: *“El asma es una forma de inflamación de las vías aéreas caracterizada por edema, infiltración con células inflamatorias (especialmente eosinófilos), hipertrofia de las glándulas y del músculo liso y lesión epitelial. Esta inflamación resulta de la liberación anormal de mediadores, pero las causas y los mecanismos patogénicos no son conocidos completamente. Este proceso inflamatorio facilita el cierre de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, que se traducirá en crisis o ataques. En general, cuanto más grave sea el asma, más frecuentes e intensos serán los ataques.”* En 1991, el **National Institute of Health de Estados Unidos**, logra consensuar una definición corta, y por tanto muy operativa, que reúne los tres elementos básicos sobre los que se fundamenta el diagnóstico actual:

*“El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por obstrucción, inflamación e hiperrespuesta de las vías aéreas.”* De la anterior, parte la que adopta el Consenso de 1992, que puede ser considerado el primer documento multinacional: *“El asma es una alteración inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual los mastocitos y los eosinófilos tienen un papel muy importante. En individuos susceptibles, esta inflamación produce síntomas que están generalmente asociados con una obstrucción al flujo aéreo de tipo variable, a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento, y que produce un aumento de la respuesta de las vías aéreas frente a una variedad de estímulos.”* Siguiendo con la línea de este consenso, **el documento de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, más popularmente conocido como GINA la define como: *“El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel preponderante muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica causa un incremento de la hiperreactividad bronquial que origina episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche o a primera hora de la mañana. Estos episodios se asocian generalmente con obstrucción variable al flujo aéreo que a menudo es reversible de manera espontánea o con tratamiento.”* Siguiendo las recomendaciones de la GINA en el sentido de que las normativas internacionales deben ser adaptadas y desarrolladas por cada país, comienzan a surgir diferentes guías nacionales. En el 2003, nace la **Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)** que es un documento multidisciplinar sobre asma. En su última edición de 2009, la define como *“enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, 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”*.

Las últimas definiciones, que son las que han conseguido alcanzar mayor grado de consenso, se basan en saber conjugar los principales conceptos constitutivos del asma:

- Inflamación.
- Hiperreactividad bronquial.
- Variabilidad de la función pulmonar.
- Clínica episódica intercalada con episodios asintomáticos.

## 2. Epidemiología del asma

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad adulta, y la más frecuente en la infancia.

La prevalencia está aumentando en muchos países, pero aún no hay datos suficientes para determinar las causas probables de este incremento.

La prevalencia real del asma a nivel mundial es desconocida, posiblemente por la falta de especificidad de los síntomas relacionados con la enfermedad y por no existir una definición universalmente aceptada desde el punto de vista epidemiológico.

Se estima que la padecen 300 millones de personas en el mundo y tiene una amplia variación geográfica. Siendo más frecuente en niños y en mujeres.

Las cifras varían ampliamente entre países siendo más alta en países industrializados y en países de habla inglesa.

En España, la prevalencia es media-baja, oscilando entre el 5% y el 14.5%, (1) habiéndose observado una mayor prevalencia entre las mujeres. (2).

En cuanto a la prevalencia observada en niños, los datos del estudio ISAAC (3) mostraron una variación entre el 5.5% de Pamplona y el 15.4% de Cádiz, con un claro aumento entre los niños de 6-7 años.

Diferentes estudios internacionales han puesto de manifiesto que el asma es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada. En España, se ha estimado que un 52% de los casos no han sido diagnosticados y un 26% de los que presentan síntomas frecuentes no siguen ningún tratamiento (4).

Existe una clara relación entre asma y alergia, así la presencia de atopia aumenta la probabilidad de asma hasta 10-20 veces. De todos modos muchos asmáticos no son atópicos y no todos los atópicos desarrollan asma (sólo un 25-30% de los niños sensibilizados desarrollan asma), por lo que cabe pensar que deben

de existir factores concomitantes, no identificados, que modulen la evolución de este subgrupo.

Según datos de la OMS, durante el 2005 se produjeron 255.000 muertes por asma en todo el mundo (5). Entre los factores importantes que contribuyen a la morbilidad y mortalidad del asma figuran un diagnóstico insuficiente y un tratamiento poco apropiado. Entre 1980 y 1996, se observa en nuestro país una reducción en la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades (6), pasando en los hombres de 37,8 muertes por millón a 10,1, mientras que para las mujeres la tasa pasó de 19,5 a 13,2. Sin embargo, analizando los datos disponibles para la población de edad más joven, no se confirma esta reducción (7).

La prevalencia del asma y la creciente morbimortalidad asociada, genera un importante consumo de recursos sanitarios y representa una elevada carga económica para la sociedad. Esta elevada prevalencia y el progresivo incremento en la incidencia del asma en los países desarrollados han convertido a esta enfermedad en un grave problema no sólo sanitario, sino también de índole económico. Así, se estima que entre el 1-2% del gasto total sanitarios de los países desarrollados, está ocasionado por la asistencia y tratamiento del asma.

Además se prevé que el impacto del asma aumentará en los próximos años como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de la población, el incremento de la prevalencia y la aparición de nuevos fármacos y modalidades terapéuticas.

### **3. Historia natural del asma**

En el asma, el concepto de historia natural hace referencia al comportamiento de la enfermedad a lo largo de la vida de un determinado paciente.

El asma por lo general comienza en los primeros años de la vida. En casi el 50% de los casos, el pico de inicio se localiza antes de los 10 años de edad (8). Casi la tercera parte de los niños menores de 3 años presenta en alguna ocasión sibilancias, generalmente

durante una infección viral, y muchos de ellos tendrán al menos una recurrencia. No obstante no todos los niños con síntomas de asma los mantienen en la edad adulta. La cuestión es qué factores son determinantes para su evolución.

El conocimiento actual sobre la historia natural del asma procede de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional (Tabla 1). A pesar de sus limitaciones, estos estudios desarrollados en distintos lugares del mundo han aportado datos sobre la génesis y progresión del asma y sobre los posibles factores de riesgo implicados.

**Tabla 1. Características de los estudios de cohortes de interés que han investigado la historia natural del asma.**

Estudio	País	Año de inicio	Tamaño muestra	Tipo de Población	Edad de inclusión	Edades de revisión
<b>Cohorte Británica</b> <sub>13,14</sub>	Reino Unido	1958	5.801	General	Nacimiento	7, 11, 16, 26, 32 y 45
<b>Melbourne Asthma Study</b> <sub>12</sub>	Melbourne Australia	1957	499	Niños con historia de sibilancias	>7 años	7, 10, 14, 21, 28, 35 y 42
<b>Tasmania</b> <sub>15</sub>	Australia	1968	1.494	General	>7 años	29-32
<b>Settipane</b> <sub>23</sub>	Estados Unidos	1969	1.601	General	Edad escolar	21,29 y 40
<b>Tucson Children's Respiratory Study</b> <sub>9,10</sub>	Tucson, Arizona	1980-1984	1.246	General	nacimiento	1, 2, 3, 6, 11, 13, 16 y 22
<b>Multicenter Allergy Study</b> <sub>18</sub>	Alemania	1990	1.314	General	Nacimiento	Anualmente desde 1 a 7 años y a los 13 años
<b>Childhood Asthma Management Program (CAMP)</b> <sub>16</sub>	Estados Unidos	1993-1994	1.041	Asmáticos	5-12 años	Anualmente desde 5 a 18 años.

*Modificado de SOTO CAMPOS, J.G. (2012), «Historia natural del asma: la importancia de reconocer un fenotipo alérgico», Espacioasma 5 (1), pp. 2-8*

El grupo de Tucson en su estudio publicado en 1995 (9), describe los fenotipos clásicos de sibilancias en la infancia (Tabla 2). El estudio mostró que el 34% de los niños incluidos en él tuvieron sibilancias durante los primeros 3 años de vida y que un 14%

seguía teniéndolas a los 6 años. En la mayoría de los niños con sibilancias precoces transitorias (20% de la serie) se observó una tendencia hacia la resolución del cuadro a la edad de 3 años (grupo sin antecedentes de asma ni sensibilización alérgica). El nacer con una función pulmonar reducida constituía el principal factor de riesgo para este fenotipo; recientemente, se ha comprobado que esta función permanece baja a los 6 años de vida, mejora un poco a los 11 años, pero a los 16 años sigue significativamente más baja que en los controles sanos (10). Otros factores de riesgo en este grupo fueron la prematuridad, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición al tabaco durante los primeros años de vida. Del total de niños que presentaban sibilancias después de los 3 años de edad, el 40% habían nacido con una función pulmonar normal, pero presentaban hiperreactividad bronquial positiva frente a metacolina (10). En este grupo no existía relación con factores de atopia, y los niños presentaban cuadros de obstrucción bronquial secundarios a infecciones virales (sobre todo por el virus respiratorio sincitial), igualmente desarrollaban una menor función pulmonar a los 11 años y una mayor respuesta a broncodilatadores, en comparación con el grupo control. El tercer fenotipo se equipara a los pacientes asmáticos atópicos clásicos, siendo los principales factores asociados la atopia y la hiperrespuesta bronquial. La sensibilización precoz incrementaría el riesgo inflamación en la vía respiratoria con el consecuente mayor deterioro de la función pulmonar.

	Número (%)	Presencia de sibilancias		Función pulmonar	
		A los tres años	A los 6 años	Al nacimiento	A los 6 años
<b>Individuos sanos</b>	425 (51%)	-	-	Normal	Normal
<b>Sibilancias transitorias</b>	164 (20%)	+	-	Obstrucción	Obstrucción con cierto grado de recuperación
<b>Sibilancias persistentes</b>	113 (14%)	+	+	Normal	Obstrucción
<b>Sibilancias de inicio tardío</b>	124 (15%)	-	+	Normal	Normal

*Tabla 2. Fenotipos de sibilancias (estudio Tucson)*

El estudio de Lowe et al. (11), planteado en la cohorte de Manchester (n= 463), clasifica de forma similar la presencia de sibilancias antes de los 3 años y hasta los 5 años, en cuatro grupos: ausencia de sibilancias (54%), sibilancias transitorias tempranas (25%), sibilancias de inicio tardío (5%) y sibilancias persistentes (17%). La presencia de una mala función pulmonar a los tres años (resistencia de la vía aérea obtenida mediante pletismografía) en los niños que tenían sibilancias antes de esa edad se correlacionaba con su persistencia a los 5 años de edad.

El Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma (12), nos muestra lo que ocurre más allá de la adolescencia. Los niños eran captados a los 7 años por presentar o haber presentado síntomas de asma en los años previos, y se les realizaba un seguimiento hasta los 42 años. A los 14 años, el 20% estaban asintomáticos, el 28% tenían síntomas infrecuentes, un 32% presentaban síntomas frecuentes y un 18% referían síntomas persistentes. Los niños libres de síntomas en la adolescencia eran aquellos con síntomas infrecuentes ya a los 7 años. En este estudio, la gravedad inicial del asma se muestra como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad en la edad adulta, así se observa persistencia del asma en el 71% del grupo con asma persistente y el 89% de los niños con asma persistente grave. Extrapolando los datos de este trabajo, y teniendo en cuenta la distribución del asma en el niño, cabría esperar que el 58% de los niños tuviera una completa resolución de sus síntomas en la edad adulta, cifras inferiores a las observadas en la cohorte inglesa (13, 14) que fue de un 73% a los 33 años, y en el estudio realizado en Tasmania (15) en el que se obtuvo un resultado similar al de la cohorte inglesa (74% a la misma edad).

El estudio Melbourne ha puesto de manifiesto que la atopia es el factor más fuertemente asociado con la persistencia de los síntomas y que la presencia de manifestaciones atópicas aumentan el riesgo de un asma más grave en la vida adulta, hallazgos ya perfilados en parte en el estudio de Tucson. No obstante, el estudio de cohortes German Multicenter Allergy Study (MAS) (16) ha sido el estudio que ha permitido correlacionar íntimamente atopia y asma, profundizando en el papel de la sensibilización precoz, no sólo a neuroalérgenos, sino también a alimentos. En el MAS se

observó que los niños con sensibilización precoz (2 primeros años de vida) a alérgenos alimentarios, proteínas de leche de vaca, y sobre todo huevo, presentaban a los 5 años de edad 3-4 veces más sensibilización a neumoaérgenos, asma y rinitis que los que no presentaban esta circunstancia (marcha atópica).

La Cohorte inglesa (20) de adolescentes incluye, además de la atopía, otros factores de riesgo para la persistencia de asma del niño al adolescente, como son la hiperreactividad bronquial y la exposición al humo de tabaco.

En base a los hallazgos, podemos concluir que los niños menores de 6 años que presentan un asma moderado o grave, y/o antecedentes personales de atopía (sensibilización demostrada, clínica de rinitis o eccema) y/o antecedentes en los padres de asma seguirán siendo, con casi total probabilidad, asmáticos de adultos. Se ha desarrollado un índice predictivo para definir el riesgo de asma: **Índice predictivo de asma (IPA)** que permite predecir la posible evolución de niños de 3 años o mayores con sibilancias recurrentes a un asma persistente atópica en la edad escolar (17). Los lactantes con sibilancias frecuentes que cumplan **un criterio mayor**: I) Historia de asma en algún progenitor II) Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño/a, **o dos menores**: I) Rinitis alérgica diagnosticada por un médico, II) Sibilancias no relacionadas con resfriados y III) Eosinofilia en sangre periférica  $\geq 4\%$ , presentan un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de tener asma a los 6-13 años. Este índice se ha modificado para que sirva como índice predictivo en niños de 2 años y mayores (18), considerándose como criterios mayores: I) Historia de asma en algún progenitor, II) Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño/a, III) Sensibilización a uno o más aeroalérgenos, y como criterios menores: I) Sensibilización alérgica a huevo, leche o frutos secos, II) Sibilancias no relacionadas con resfriados y III) Eosinofilia en sangre periférica  $\geq 4\%$ .

En el CAMP (19) se aleatorizó a 1.000 niños asmáticos, con una media de edad de 8 años, a recibir uno de tres tratamientos inhalados a los 4-6 años de edad: budesonida, nedocromil o placebo. Al término del ensayo, los niños fueron monitorizados hasta una media de 16 años y se evaluó la función pulmonar periódicamente. Con

independencia del tratamiento, en el 31,5% de los participantes se detectó un cociente VEMS/CVF por debajo del límite inferior de lo normal a los 6-8 años de edad, y este porcentaje aumentó de forma constante con la edad. Entre los factores asociados con esta pérdida de función se incluían la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, el comienzo precoz de los síntomas, el sexo masculino, la exposición al tabaco, la atopia y la presencia de eosinófilos en la vía respiratoria como índice de inflamación persistente. La hiperreactividad bronquial es otro factor indicativo de la persistencia de la patología desde la edad infantil a la adulta. El asma de debut en la adolescencia, podemos considerarlo como una entidad excepcional, y presenta como principales factores de riesgo el sexo femenino, la aparición concomitante de rinoconjuntivitis alérgica y el tabaquismo activo (20-22).

Por otra parte, el estudio CAMP (19) y el trabajo de settipane et al (23) han puesto de manifiesto una incidencia de inicio de asma en adultos realmente baja, de entorno al 0,25%.

En base a los resultados de todos los estudios comentados, podemos concluir, que el patrón de asma durante la infancia nos va ayudar a predecir, con una elevada probabilidad, lo que ocurrirá durante la edad adulta. Así los niños con asma episódica evolucionaran por lo general hacia la curación completa, y solo un pequeño porcentaje presentara síntomas intermitentes, o persistentes leves sin repercusiones funcionales. Por el contrario, la mayoría de los niños con asma persistente tendrá reducida su función pulmonar y continuara presentando síntomas durante la edad adulta.

## Bibliografía

- 1) Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. (1996), «Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España», Med Clin (Barc) 106, pp. 761-767.
- 2) SOBRADILLO, V., et al. (1999), «Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo», Arch Bronconeumol 35, pp. 159-166.

- 3) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. (1998), «Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC», *Lancet* 351, pp. 1.225-1.232.
- 4) MARTÍNEZ-MORATALLA, J. (1999), «Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas», *Arch Bronconeumol* 35, pp. 223-228
- 5) World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO fact Sheet N° 307. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>. [Revisado en noviembre de 2006]
- 6) SOLER, M., et al. (2001) «Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996», *Eur J Epidemiol* 17, pp. 545-549.
- 7) BELLIDO, J.B., SUNYER, J. (1997), «Evolución de la mortalidad por asma en los grupos de edad 5-34 y 5-44 años. España, 1975-1991», *Gac Sanit* 11, pp. 171-175.
- 8) YUNGINGER, J.W., et al. (1992) «A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983», *Am Rev Respir Dis.* 146, pp. 888-894.
- 9) MARTÍNEZ, F.D., et al. (1995) «Asthma and wheezing in the first 6 years of life», *N Engl J Med* 332, pp. 133-138.
- 10) MORGAN, W.J., et al. (2005) «Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence», *Am J Respir Crit Care Med.* 172, pp. 1.253-1.258.
- 11) LOWE, L.A., et al. (2005) «NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 231-237.
- 12) PHELAN, P.D., ROBERTSON, C.F., OLINSKY, A. (2002) «The Melbourne Asthma Study: 1964-1999», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 189-194.
- 13) STRACHAN, D.P., et al. (1996) «Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness ages 0-35», *Am J Respir Crit Care Med* 154, pp. 1.629-1.635
- 14) MAROSSY, A.E., et al. (2007) «Childhood chest illness and the rate of decline of adult lung function between ages 35 and 45 years», *Am J Respir Crit Care Med* 175, pp. 355-359.
- 15) AJENKINS, M., et al. (1994) «Factors in childhood as predictors of asthma in adult life», *BMJ* 309, pp. 90-93.

- 16) ILLI, S. (2006) «Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study», *Lancet* 368, pp.763-770.
- 17) CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A., et al. (2000) «A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing», *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp.1403-1406.
- 18) GUILBERT, T.W., et al. (2004) «Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma», *J Allergy Clin Immunol* 14, pp.1282-1287.
- 19) Childhood Asthma Management Program Research Group. (2000) «Longterm effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group», *N Engl J Med* 343, pp. 1.054-1.063.
- 20) WITHERS, N.J., et al. (1998) «The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents», *Am J Respir Crit Care Med* 58, pp. 352-357.
- 21) STRACHAN, D.P., BUTLAND, B.K., ANDERSON, H.R. (1996) «Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort», *BMJ* 312, pp.1195-9
- 22) DE MARCO, R., et al. (2002) «Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy», *J Allergy Clin Immunol* 110, pp. 228-235.
- 23) SETTIPANE, G.A., GREISNER, W.A. 3RD, SETTIPANE, R.J. (2000) «Natural history of asthma: a 23-year follow-up of college students», *Ann Allergy Asthma Immunol* 84, pp. 499-503.





# **CAPÍTULO II**

## **Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma**

**Santiago Quirce Gancedo**

## 1. Introducción

El asma es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo, pero en las últimas décadas se ha producido un notable incremento de su prevalencia. En 1859, Henry Hide Salter describió el asma por primera vez como una enfermedad caracterizada por obstrucción reversible al flujo aéreo. En 1960, la definición ya incluía la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB). En 1995, el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de EE.UU. (NHLBI) definió al asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que intervienen muchos tipos de células, especialmente los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En personas susceptibles, la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y accesos de tos, especialmente por la noche o por la mañana temprano. Estos síntomas se asocian generalmente con obstrucción difusa y variable al flujo aéreo, que es reversible, al menos parcialmente, de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento de la respuesta bronquial a diversos estímulos”.

La guía española para el manejo del asma (GEMA 2009) define al asma como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se la podría definir como una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

El avance en nuestra comprensión del asma a lo largo de los últimos 40 años se debe, al menos en parte, al progreso que ha tenido lugar en los métodos y técnicas disponibles para investigar esta enfermedad. Inicialmente, las investigaciones sobre el asma se centraban únicamente en la medición del grado de obstrucción bronquial y del número de células inflamatorias en sangre periférica, y gran parte de los primeros estudios histopatológicos se basaban en el análisis de muestras postmortem. Sin embargo, con la

introducción de la fibrobroncoscopia se han podido analizar, de forma cada vez más detallada, los cambios anatómo-patológicos característicos del asma.

El estudio inmunohistoquímico de las muestras de biopsias bronquiales ha permitido realizar una descripción pormenorizada de las células inflamatorias presentes en las vías respiratorias de los pacientes con asma. Este infiltrado se caracteriza por la presencia de mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T con un perfil inflamatorio Th2.

Las principales características del asma son: la inflamación y remodelación de la pared bronquial, la obstrucción reversible, parcial o totalmente, al flujo aéreo, y la HRB a diversos estímulos (figura 1). Los elementos y factores que contribuyen a la inflamación típica del asma son diversos y en ellos intervienen varias líneas celulares. La interrelación entre los hallazgos histopatológicos y las características clínicas del asma se debe a la intervención y activación de diversas células residentes (mastocitos, células epiteliales, macrófagos), células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos), y una amplia red de mediadores, citoquinas y moléculas de adhesión, que son los elementos esenciales que intervienen en el proceso inflamatorio del asma. La atopia, entendiendo por tal la predisposición genética para desarrollar una respuesta mediada por anticuerpos IgE específicos frente a los aeroalérgenos comunes, es el principal factor de riesgo para la aparición del asma.

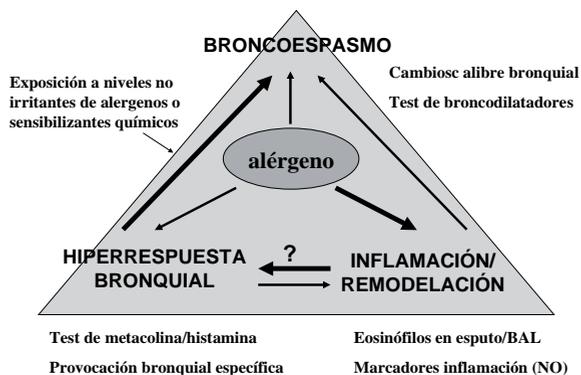


Figura 1. Esquema que muestra las principales características del asma y su posible interrelación. La exposición a aeroalérgenos en personas sensibilizadas desencadena las manifestaciones clínicas, los cambios funcionales y las alteraciones histopatológicas de la enfermedad.

De los avances que se ha producido en el conocimiento de la patogénesis del asma el más importante es, sin ninguna duda, la identificación de su componente inflamatorio y de cómo este aspecto se asocia a la HRB y a la cronicidad de la enfermedad. No obstante, aunque es cierto que la inflamación tiene un papel primordial en el asma, por sí sola no explicaría todas las características de esta enfermedad de naturaleza crónica y recurrente. En la actualidad se sabe que determinados factores genéticos tienen un papel prioritario en la aparición de atopía, habiéndose identificado algunos genes responsables. Posiblemente los factores ambientales sean más importante a la hora de determinar el que un paciente atópico padezca asma, mientras que los factores genéticos condicionan la gravedad de expresión del cuadro y la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es la existencia de estímulos *inductores o causantes* de la enfermedad asmática, que pueden originar *per se* el proceso inflamatorio característico del asma, como es el caso de los alérgenos. Por otro lado, existen factores *desencadenantes* de las crisis de broncoespasmo, que actúan sobre unas vías respiratorias previamente inflamadas, con HRB ya instaurada, tales como el ejercicio, estímulos físicos (aire frío), irritantes (humo del tabaco, productos de limpieza, contaminación, etc.) y los propios alérgenos. Por lo tanto, los alérgenos tienen propiedades duales, ya que puede actuar como un agente causante de asma, tras inducir un proceso de sensibilización mediado por IgE, con la consiguiente puesta en marcha de la reacción inflamatoria alérgica, y como desencadenantes de los episodios agudos de broncoespasmo al ser inhalados por un individuo previamente sensibilizado (figura 2).

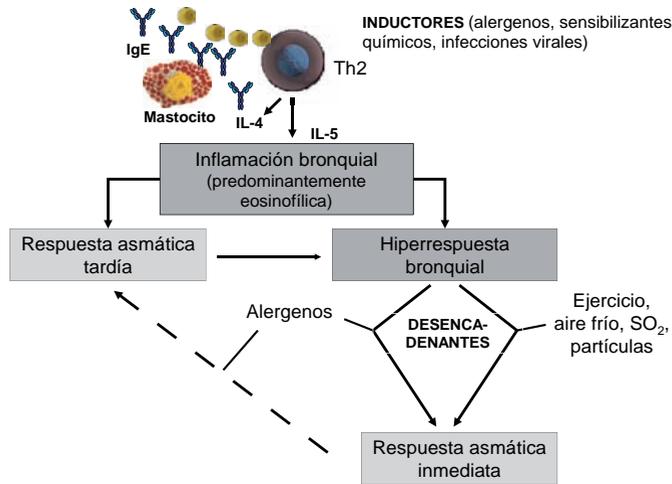


Figura 2. El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea con una participación relevante de los linfocitos Th2, que estimulan la síntesis de IgE a través de la producción de IL-4 y la infiltración eosinofílica mediante la IL-5. Esta inflamación predominantemente eosinofílica se considera cómo la principal alteración del asma y se piensa que da lugar a broncoconstricción y a hiperrespuesta bronquial. Hay que diferenciar entre los estímulos inductores o causantes del asma como los alérgenos y los factores desencadenantes de las crisis de broncoespasmo, incluyendo estímulos inespecíficos (como el aire frío, irritantes, etc.), que provocan respuestas asmáticas inmediatas, y a los propios alérgenos que dan lugar a respuestas asmáticas inmediatas que a veces van seguidas de respuestas tardías.

## 2. Patogénesis

### 2.1. Papel del epitelio

Las vías respiratorias están tapizadas por epitelio ciliado pseudoestratificado, formado por una capa de células basales, firmemente anclada a la membrana basal a través de hemidesmosomas, y, recubierta a su vez por otra capa de células columnares ciliadas y células secretoras. Su función primordial es defensora como barrera física, a la que contribuyen la secreción de moco y el movimiento de los cilios. En el asma se han descrito importantes alteraciones tanto morfológicas como funcionales del epitelio.

En asmáticos, se ha demostrado una pérdida de células columnares ciliadas, que puede ser hasta de un 15-45% en relación con los sujetos sanos; de hecho, los llamados *cuerpos de Creola*, hallazgo frecuente en el esputo de estos pacientes, no son otra cosa que acúmulos de células epiteliales. La capa de células basales, sin embargo, suele estar conservada y solamente en el asma grave se objetiva pérdida de dicha capa, que no suele superar el 15% del total. A menudo, se produce, además, desaparición de las uniones intercelulares y, aunque estas alteraciones se han considerado con frecuencia artefactos, hay indicios suficientes de que el daño epitelial es anterior a la realización de las biopsias. Se ha encontrado aumento en la expresión de la molécula de adhesión C44 y del receptor del *factor de crecimiento epitelial* (EGFR), marcadores de pérdida de uniones intercelulares y de lesión epitelial, respectivamente.

La pérdida de parte del epitelio debilita la función de barrera del mismo permitiendo el paso a la submucosa de agentes nocivos tales como alérgenos, bacterias, virus y contaminantes. Además, disminuye la secreción de sustancias protectoras, como la endopeptidasa y el llamado factor relajante del epitelio, exponiéndose las terminaciones nerviosas sensitivas al medio externo. Se sabe que en el asma se produce una alteración en los mecanismos de reparación epitelial.

Las células epiteliales expresan también moléculas de adhesión para células inflamatorias tales como la *molécula de adhesión intercelular 1* (ICAM-1) o el *antígeno asociado a la función de los linfocitos 3* (LFA-3). Se ha objetivado un incremento de la expresión de ICAM-1 en el epitelio de los pacientes asmáticos.

## 2.2. Músculo liso. Hiperrespuesta bronquial

El músculo liso bronquial forma una capa a lo largo de toda la pared de las vías respiratorias. Se encuentra entre el tejido celular subepitelial y la capa externa o adventicia. En condiciones normales mantiene cierto tono basal, aunque su función fisiológica en la especie humana es desconocida.

Se define como hiperrespuesta bronquial (HRB) a la capacidad del músculo liso de contraerse de forma exagerada ante ciertos estímulos, lo que ocurre en el asma, y en menor grado, en la EPOC. En el asma, la contracción del músculo liso bronquial ocasiona una disminución del calibre de la vía aérea, que da lugar a la semiología aguda de enfermedad, como la disnea y las sibilancias. Los estudios realizados en bronquios de pacientes asmáticos procedentes de autopsias o resecciones bronquiales no han demostrado la existencia de hiperrespuesta *in vitro*. El grado de contracción del músculo liso es, probablemente, el factor más importante para determinar el flujo aéreo.

### 2.2.1. Mediadores broncoconstrictores

En este grupo se encuentran la histamina, tromboxanos, prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), isoprostanos (una nueva clase de derivados del ácido araquidónico independientes de la COX 2, de los cuales el más importante es el 8-epi-PGE<sub>2</sub>) y la ET-1. Todas estas sustancias actúan uniéndose a receptores específicos, provocando la contracción del músculo liso, bien de manera directa, bien por medio de la liberación de otros mediadores. También se produce contracción del músculo liso bronquial por estímulo neural, tras la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas.

### 2.2.2. Mediadores broncodilatadores

Los broncodilatadores más importantes y mejor estudiados son los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos. Actúan sobre receptores β<sub>2</sub>, que se encuentran distribuidos por toda la vía aérea, y son los encargados de regular el tono del músculo liso bronquial. Al unirse al receptor, estas sustancias producen relajación del músculo liso bronquial por medio de un aumento en el *adenosin monofosfato cíclico* (cAMP), que activa los canales maxi-K e hiperpolariza la célula.

En el asma no se ha encontrado disminución en la expresión de los receptores β<sub>2</sub>, pero en pacientes fallecidos a causa de una crisis aguda sí que se ha observado inactivación de dichos receptores. Esto podría ser consecuencia de la expresión de citoquinas inflamatorias, tales como la IL-1β, y a la liberación de Ach, la cual actúa activando a la enzima *protein quinasa C* (PKC) que a su vez fosforila estos receptores.

Otros relajantes del músculo liso son la PGE<sub>2</sub>, el *péptido atrial natriurético* (ANP) y el óxido nítrico, aunque este último no es eficaz como broncodilatador por vía inhalatoria, probablemente debido a una rápida degradación en las vías aéreas.

### **2.2.3. Proliferación del músculo liso bronquial**

Es característico del asma que se produzca hipertrofia e hiperplasia de las fibras del músculo liso. El factor individual más importante que determina la capacidad de estrechamiento del calibre de la vía aérea es el grado de incremento en la masa del músculo liso. Además, el aumento de espesor de la capa muscular contribuye al engrosamiento de la pared y al proceso de remodelación bronquial.

### **2.2.4. Interacción músculo liso bronquial y mastocitos**

El número de mastocitos en el músculo liso se correlaciona con la HRB. Los mastocitos producen una variedad de mediadores lipídicos, citoquinas, quimiocinas, y enzimas que pueden interaccionar con las células musculares lisas bronquiales, inducir proliferación del músculo liso y participar en el desarrollo de la HRB. A su vez, las células musculares lisas pueden producir factor *stem cell* y otras quimiocinas, citoquinas y factores de crecimiento que actúan en el reclutamiento, diferenciación y retención de los mastocitos. En el asma, la infiltración de la vía aérea por mastocitos es dependiente de linfocitos T, y las citoquinas Th2 provenientes de los linfocitos T y de otras células intervienen en la expansión de los mastocitos a partir de precursores circulantes o tisulares. Los datos recientes sobre la interacción mastocitos-músculo liso bronquial sugieren que este fenómeno podría contribuir de forma muy relevante en la HRB típica del asma (figura 3).

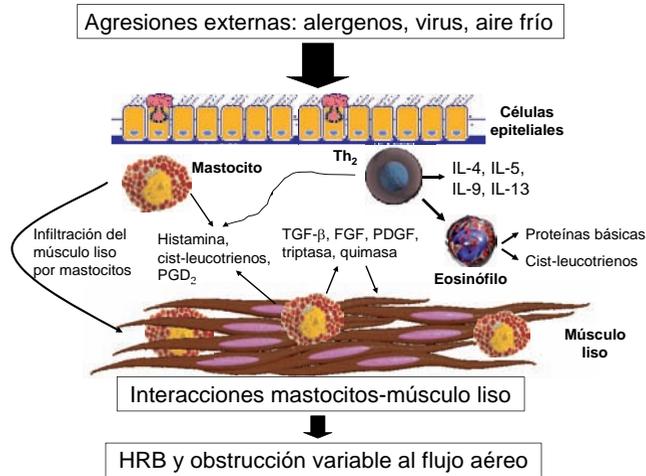


Figura 3. Los mastocitos son las células inflamatorias predominantes en el músculo liso bronquial de los pacientes con asma. Estos mastocitos se encuentran activados y producen autacoides como histamina, PGD<sub>2</sub> y LTC<sub>4</sub>, que inducen broncoconstricción y estimulan la secreción de moco, contribuyendo a la patogenia del asma. Además, los mastocitos producen otros mediadores como el TGF-β, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), triptasa y quimasa que contribuyen a la hipertrofia y a la disfunción de músculo liso bronquial (modificado de Brightling y cols. *Clin Exp Allergy* 2003;33:550-6).

### 2.3. Hipercrinia

Las secreciones de las vías respiratorias se originan en las glándulas de la submucosa y en las células secretoras del epitelio. En condiciones fisiológicas el moco tiene como función principal la protección frente a irritantes y cuerpos extraños. La hipersecreción mucosa contribuye de manera importante a la patogenia del asma. Contribuye al estrechamiento de la vía aérea y forma tapones de moco, hallazgo frecuente en las autopsias de los pacientes fallecidos por esta enfermedad. La principal proteína del moco de las vías respiratorias es la mucina, de la que se han identificado varios subtipos, de los cuales el más abundante es la MUC5AC; otros componentes son la albúmina, la actina y restos de ADN.

En el asma existe hiperplasia de las glándulas submucosas, de modo que en las autopsias de pacientes fallecidos por esta enfermedad se describe con frecuencia ectasia glandular. También

es característico el incremento del número de células secretoras del epitelio en relación con población sana, de modo que la ratio entre células secretoras y ciliadas aumenta hasta tres veces en los asmáticos.

## 2.4. Inflamación

Desde hace años se sabe que los pacientes que mueren por ataques agudos de asma tienen unas vías aéreas notablemente inflamadas. El lumen de la vía aérea está ocluido por un moco viscoso compuesto por un exudado rico en proteínas plasmáticas, procedentes de los vasos sanguíneos de la vía aérea, y glucoproteínas secretadas por las células epiteliales. La pared de la vía aérea está edematosa y con un infiltrado de células inflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos. El epitelio se encuentra dañado y a menudo desprendido de forma parcheada y existen acúmulos de células epiteliales en el lumen bronquial. En los últimos años también ha sido posible estudiar las vías respiratorias mediante broncoscopia, con la obtención de biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar (LBA). La broncoscopia directa revela que las vías respiratorias de los pacientes asmáticos aparecen enrojecidas e inflamadas, lo que indica un fenómeno inflamatorio agudo. En el LBA se encuentra un aumento en el número de linfocitos, mastocitos y eosinófilos, así como evidencia de activación de los macrófagos, en comparación con controles no asmáticos. Las biopsias bronquiales muestran aumento en el número y activación de los mastocitos, macrófagos, eosinófilos y linfocitos T. Estos cambios se observan incluso en pacientes con asma leve que tienen escasos síntomas, lo que claramente indica que el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea.

La inflamación se caracteriza por los cuatro signos cardinales: calor, rubor (debido a la vasodilatación), tumor (por la exudación plasmática y el edema) y dolor (debido a la sensibilización y estimulación de los nervios sensoriales). Hoy en día también se admite que la inflamación se caracteriza por un infiltrado de células cuya composición dependerá del tipo de proceso inflamatorio. La inflamación es una importante respuesta defensiva del organismo frente al ataque de microorganismos y toxinas externas. La inflamación en el asma alérgica está dirigida por la respuesta

IgE frente a alérgenos específicos. Esta respuesta inflamatoria alérgica se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos y se asemeja al proceso inflamatorio que se organiza como respuesta a la infestación por parásitos. La respuesta inflamatoria no sólo proporciona un mecanismo de defensa agudo frente a la agresión, sino que también participa en el proceso de reparación-curación tras el daño tisular causado por las infecciones o toxinas. En el asma, el proceso inflamatorio está activado de una manera inadecuada y tiene un efecto más perjudicial que beneficioso. Los alérgenos, cuando son inhalados por personas sensibilizadas a los mismos, inducen una respuesta inflamatoria predominantemente eosinofílica. Normalmente esta reacción inflamatoria defensiva debería servir, en su caso, para anular o aniquilar al parásito y, por tanto, sería autolimitada, pero en la reacción alérgica el estímulo desencadenante del proceso persiste (de forma perenne o repetitiva), y la respuesta inflamatoria tiende a cronificarse, con las consiguientes consecuencias estructurales en las vías respiratorias. A continuación se repasan brevemente las principales células que participan en la patogénesis del asma.

#### **2.4.1. Mastocitos**

Los mastocitos son células mononucleares CD34<sup>+</sup>, derivadas de la médula ósea, que expresan en su superficie el receptor FcεRI de alta afinidad para la IgE. Se han identificado dos subpoblaciones de mastocitos: triptasa positivos y triptasa-quimasa positivos, si bien el papel exacto de estas dos subpoblaciones está por establecerse. Cuando un alérgeno se une a la IgE fijada en la superficie del mastocito, produce la liberación de mediadores preformados que se encuentran en el interior de sus gránulos (histamina, triptasa, quimasa, eicosanoides y radicales libres). Estas sustancias son responsables de la fase inmediata de la reacción alérgica y producen contracción del músculo liso, hipersecreción mucosa y vasodilatación. Tras la estimulación alérgeno-específica, comienza la síntesis de otros mediadores derivados del ácido araquidónico, como los leucotrienos y tromboxanos, que son los responsables de la fase tardía de la reacción alérgica y que actúan como quimiotácticos de eosinófilos, linfocitos B y T, neutrófilos y basófilos, células que contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria. En el asma se ha demostrado infiltración del músculo liso por mastocitos, así como aumento del número

de células triptasa positivas, que disminuye tras el tratamiento con corticosteroides. El mastocito, además, es capaz de secretar también TNF- $\alpha$ , IL-4, neurotrofinas, quimiocinas y factores de crecimiento, contribuyendo a la remodelación bronquial.

#### **2.4.2. Eosinófilos**

Los eosinófilos derivan de las células madres pluripotenciales de la médula ósea y poseen gránulos en su citoplasma, que contienen sustancias proinflamatorias, como la proteína mayor básica, proteína catiónica, neurotoxina derivada del eosinófilo, leucotrienos, y peroxidasa, que induce la formación de radicales libres. Todas estas sustancias son capaces de dañar el epitelio y producir la contracción del músculo liso y la desgranulación de basófilos y mastocitos.

Tradicionalmente se les ha atribuido un papel preponderante en los procesos alérgicos, que ha sido corroborado por diversos estudios. Así, se ha demostrado que, tras la provocación bronquial, se produce un aumento de los eosinófilos en la vía respiratoria. Se sabe que la IL-5 es necesaria para la supervivencia del eosinófilo en la vía aérea pero los ensayos realizados con anticuerpos monoclonales anti IL-5 demuestran que, aunque este tratamiento disminuye la concentración de eosinófilos en la vía aérea, ello no se traduce en una mejoría inmediata en los síntomas del asma o en la HRB, por lo que se cree que el papel de estas células podría ser más importante en los cambios que sufre la vía aérea a largo plazo.

#### **2.4.3. Macrófagos y células dendríticas**

Los macrófagos, células procedentes de los monocitos sanguíneos, pueden acceder a la vía aérea y ser activados por alérgenos vía el receptor de baja afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ R1I). Los macrófagos son células productoras de gran variedad de citoquinas, con capacidad de orquestar la respuesta inflamatoria, tanto estimulando como inhibiendo el proceso inflamatorio. Se ha comprobado que los macrófagos alveolares de pacientes con asma presentan déficit de secreción de IL-10, citoquina antiinflamatoria de gran relevancia. Las células dendríticas, cuya principal función es inducir la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, tienen un papel fundamental en el desarrollo del asma. Se localizan en el epitelio de las vías aéreas, donde forman un entramado a través del que actúan como eficientes células presentadoras de antígeno.

#### **2.4.4. Neutrófilos**

A diferencia de los eosinófilos, se ha prestado mucha menor atención al papel que los neutrófilos puedan desempeñar en las enfermedades alérgicas. Abundan tanto en la vía aérea como en las muestras de esputo inducido obtenido en pacientes con asma grave, e incluso se ha descrito que en pacientes fallecidos por crisis súbitas de asma, la mayoría de células presentes en la vía aérea eran neutrófilos, hallazgo que puede reflejar las diferencias existentes en la cinética de reclutamiento entre neutrófilos y eosinófilos. A pesar de estos datos sigue sin determinarse con exactitud cuál es el papel que estas células desempeñan en el asma.

#### **2.4.5. Linfocitos T y B**

Los linfocitos T tienen un papel primordial coordinando la respuesta inflamatoria en el asma mediante la liberación de diferentes citoquinas que determinan el reclutamiento, la activación y supervivencia de eosinófilos y el mantenimiento de los mastocitos en la vía aérea. Hay numerosos datos que avalan que la atopia se asocia a un fenotipo Th2, y que la expresión de este fenotipo es inhibida por las infecciones tempranas o por exposición a endotoxinas; por el contrario es favorecida por los ambientes limpios o la ausencia de infecciones precoces. Las células T reguladoras (Tr) suprimen la respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas inhibitorias como la IL-10 o el TGF- $\beta$ , teniendo un papel primordial en el control de la respuesta Th1.

Los linfocitos B segregan IgE así como cantidad de sustancias que regulan la secreción de la IgE. Parece claro, además, que existe producción local de IgE incluso en pacientes con asma intrínseca.

#### **2.4.6. Basófilos**

Los basófilos poseen importantes similitudes con los mastocitos, aunque proceden de líneas celulares diferentes. Al igual que los mastocitos expresan el receptor de alta afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RI), sintetizan muchos de los mediadores de los mastocitos y se activan frente a los mismos estímulos. En la actualidad no se conoce con exactitud cual es papel de los basófilos en el asma. Se ha documentado un incremento del número de estas células en la vía aérea de asmáticos, más marcado tras la provocación bronquial específica.

## 2.5. Mecanismos neurales y neuropéptidos

Los mecanismos neurales siempre se han considerado importantes en la patogenia del asma y la rinitis, y el interés en los mismos ha resurgido en los últimos años, especialmente para explicar los síntomas y los mecanismos de la HRB. La regulación nerviosa autónoma del tracto respiratorio es compleja, dado que además de las clásicas vías colinérgicas y adrenérgicas, se han identificado terminaciones nerviosas no-adrenérgicas y no-colinérgicas (NANC), así como varios neuropéptidos en las vías respiratorias. Se ha postulado que en el asma pueden existir alteraciones en el control del sistema nervioso autónomo a nivel bronquial que contribuirían a la HRB, tales como un predominio de la actividad colinérgica y  $\alpha$ -adrenérgica o una disminución en la respuesta  $\beta$ -adrenérgica.

Existe una estrecha interacción entre las terminaciones nerviosas y las células inflamatorias en la inflamación alérgica, ya que los mediadores inflamatorios activan y modulan la neurotransmisión, y a su vez los neurotransmisores pueden modular la respuesta inflamatoria. Los mediadores inflamatorios actúan en varios receptores presinápticos en los nervios de la vía aérea y de este modo regularían la liberación de neurotransmisores. Los mediadores inflamatorios también pueden activar las terminaciones nerviosas, desencadenando broncoconstricción por un reflejo colinérgico o mediante la liberación de neuropéptidos. La bradikina es un activador potente de las terminaciones nerviosas sensoriales amielínicas (fibras-C), y además aumenta la respuesta de estos nervios (los “sensibiliza”) frente a otros estímulos.

Los nervios de las vías respiratorias también pueden liberar neurotransmisores con efectos inflamatorios. Así, neuropéptidos tales como la sustancia P (SP), neurokinina A y el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRP) pueden ser secretados por los nervios sensibilizados por la inflamación en la vía aérea, lo cual potencia y propaga el proceso inflamatorio en curso. También puede existir una disminución en la actividad de enzimas tal como la *endopeptidasa neutra*, que degrada neuropéptidos como la SP. Existe también evidencia de un aumento en la expresión de los genes de los receptores que median los efectos inflamatorios (NK1) y broncoconstrictores (NK2) de la SP.

## 2.6. Unidad trófica epitelio-mesenquimal

La agresión al epitelio induce a éste a liberar, además de los mediadores inflamatorios, factores de crecimiento fibroproliferativos y profibrogénicos. Entre éstos, TGF- $\beta_2$  y otros miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ , incluyendo el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento insulínico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, endotelina 1, y proteínas morfogénicas del hueso 2, 4 y 6, que estimulan la proliferación de los fibroblastos subyacentes. El TGF- $\beta$  es especialmente importante porque promueve la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos que secretan colágeno al intersticio, así como factores de crecimiento, como la endotelina 1 y el VEGF, que son mitógenos para las células musculares lisas y endoteliales. De este modo, a través de la liberación de TGF- $\beta$  y de sus efectos en los fibroblastos y miofibroblastos, comienzan las señales de remodelación en un epitelio en reparación, y se amplifican y propagan a las capas más profundas de la submucosa. Esta comunicación entre el epitelio y las células mesenquimales es una reminiscencia del modelo embrionario de desarrollo de la vía aérea, lo que ha llevado a Holgate y cols a proponer que, en el asma, la *unidad trófica epitelio-mesenquimal* (EMTU) permanece activada o se reactiva tras el nacimiento y dirige la remodelación de la vía aérea (figura 4). Según este modelo, la inflamación y la remodelación de la vía aérea ocurrirían como consecuencia de una mayor susceptibilidad individual a las agresiones de distinto tipo, por las alteraciones en el proceso de reparación-cicatrización (por segunda intención), o por ambos fenómenos. Los datos disponibles sugieren que los miofibroblastos tienen un papel fundamental en la EMTU al propagar y amplificar las señales del epitelio bronquial a las capas más profundas de la submucosa a través de la secreción de mediadores solubles. En consonancia con esto, las técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica muestran claramente que los miofibroblastos y los haces de músculo liso bronquiales están muy próximos en la vía aérea de los pacientes con asma. También hay un aumento de células tipo-miofibroblastos en la *lamina reticularis* de pacientes asmáticos tras la provocación con alérgeno. Estos datos sugieren que la exposición del epitelio a los alérgenos induce a los miofibroblastos a migrar hacia el músculo liso, o que las células musculares lisas migran desde el músculo

hacia la *lamina reticularis* en respuesta a factores quimiotácticos derivados de los miofibroblastos. Puesto que los miofibroblastos tienen un fenotipo que es básicamente intermedio entre el fibroblasto y la célula muscular lisa, surge la posibilidad de que los miofibroblastos puedan contribuir directamente a un aumento de la masa de músculo liso debido a su plasticidad fenotípica.

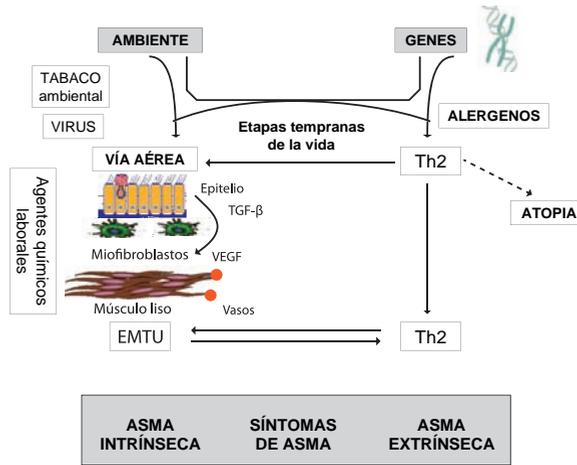


Figura 4. El paradigma actual de la patología del asma otorga gran importancia a la interacción entre los genes y el ambiente. Según este modelo, existen factores lesivos para el epitelio (tabaco, virus, sustancias químicas...) y de susceptibilidad local de la vía aérea que ponen en marcha mecanismos de lesión-reparación que tienden a perpetuarse en la EMTU. La exposición a aeroalérgenos y la atopia inducen una respuesta Th2 con gran capacidad para favorecer y amplificar las alteraciones inflamatorias y de remodelación de la vía aérea. Esta hipótesis global explicaría cómo la atopia puede darse sin asma y cómo el asma puede ocurrir en presencia o ausencia de atopia, en función de la intensidad de la agresión y de diferencias en la susceptibilidad individual (según Holgate y Davies).

### 3. Desencadenantes y factores de riesgo

Cada paciente reacciona a distintos estímulos alérgicos y no alérgicos, lo cual depende de la susceptibilidad individual, que tiene bases genéticas, y la exposición ambiental, que es cambiante. Además existen cofactores, como la exposición al humo del tabaco, la contaminación ambiental, las endotoxinas y las infecciones virales, que influyen en la aparición de la sensibilización alérgica

y en el desarrollo de síntomas de asma. Una vez que se instauran las alteraciones morfológicas y funcionales típicas de asma, el paciente reaccionará también a estímulos no específicos, como los irritantes, ejercicio, etc.

El efecto de la exposición alérgica puede ser obvio, como la exacerbación del asma que aparece minutos después de entrar en un recinto donde existe un animal doméstico, o los síntomas asmáticos que coinciden con la estación polínica de determinados árboles o plantas. Sin embargo, los pacientes sensibilizados a alérgenos comunes de interior presentan habitualmente síntomas perennes y una relación entre la exposición alérgica y el asma menos evidente.

### 3.1. Alérgenos de interior

El reconocimiento de la importancia de los alérgenos de interior como causantes de asma ha ido paralelo al cambio de estilo de vida de los últimos 50 años. Dado que tanto los niños como los adultos permanecen más tiempo dentro de recintos cerrados (guarderías, domicilios, lugar de trabajo), parece lógico que se haya producido un aumento de la sensibilización a estos alérgenos, ya que la exposición a los mismos se mantiene durante todo el año, favoreciendo el desarrollo de HRB y síntomas asmáticos.

No todos los alérgenos se comportan igual, y existen diferencias biológicas y/o inmunológicas entre la respuesta a alérgeno de gato o ácaros del polvo doméstico. Por un lado, se han descrito diferencias en su configuración aerodinámica que influyen en su permanencia en el aire y en el contacto con el sistema inmunitario: los alérgenos de ácaros solo permanecen en el aire coincidiendo con turbulencias, mientras que los alérgenos de animales domésticos, con una configuración espacial muy aerodinámica, son capaces de permanecer más tiempo en suspensión, independientemente de la presencia de turbulencias. Los alérgenos de gato se encuentran de forma continua suspendidos en el aire, lo que facilitaría una inhalación diaria de alérgeno superior a  $0,5 \mu\text{g}$  en domicilios donde está presente este animal doméstico. Por el contrario, los pacientes alérgicos a ácaros generalmente no refieren deterioro sintomático hasta que no permanecen en un área de alta exposición durante

varias horas o días, ya que estos alérgenos sólo son detectables en el aire durante poco tiempo tras la producción de turbulencias, lo que disminuye la cantidad total de alérgeno inhalado, que sería menor de 10 ng al día.

Los hongos aerógenos, como *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus* son también una causa frecuente de sensibilización, que se pueden encontrar tanto en el exterior como en el interior de las viviendas.

### 3.2. Asma estacional por pólenes

La presencia de los alérgenos de exterior en el ambiente se ve influida por condiciones externas cambiantes, como las precipitaciones, las horas de sol y las características del viento. Estas circunstancias hacen enormemente variable la exposición polínica aunque, en general, es menos intensa que con los alérgenos de interior: se calcula que la exposición diaria a pólenes es de pocos ng. A pesar de ello, son alérgenos muy sensibilizantes, y con una alta prevalencia de alergia en la población general: entre el 8% y el 35% de adultos jóvenes de países europeos presentan anticuerpos IgE contra el polen de gramíneas.

Durante la polinización natural, el grano de polen maduro es liberado deshidratado por las anteras. Cuando el grano de polen contacta con una superficie húmeda, se produce un proceso de hidratación, que conduce a cambios metabólicos y modificaciones ultraestructurales, capaces de liberar rápidamente alérgenos presentes tanto en su superficie como en su citoplasma. Este modelo explicaría la aparición de síntomas cuando el grano de polen contacta con la mucosa nasal o conjuntival, produciendo de forma inmediata la sintomatología predominante en el paciente polínico, que generalmente acompaña a los síntomas asmáticos. Los granos de polen son capaces de penetrar en el tracto respiratorio superior, pero raramente alcanzan la vía respiratoria inferior, al ser mayores de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro. Sin embargo, el asma bronquial, y sus equivalentes como la tos, no son infrecuentes en los pacientes diagnosticados de alergia al polen. La capacidad de los distintos pólenes para desencadenar síntomas asmáticos en pacientes sensibilizados es evidente, y la exposición a niveles

elevados de este alérgeno es un desencadenante muy relevante de crisis de asma, con ingresos hospitalarios frecuentes coincidiendo con los picos de polinización, siendo responsable de más del 40% de sujetos asmáticos que precisaron atención urgente.

Sin embargo, aunque la concentración de los granos de polen tenga influencia en la gravedad de la sintomatología asmática, la relación exposición alérgica, inflamación de la vía respiratoria y sintomatología clínica es compleja y, además de los alérgenos, están implicados otros factores, como la contaminación atmosférica, que puede alterar su composición y liberación antigénica, aumentando su capacidad sensibilizante e inductora de reacción alérgica inmediata y tardía.

### **3.3. Comorbilidades**

El asma alérgica tiene su origen fisiopatológico en la reacción alérgica que es, en realidad, una enfermedad sistémica capaz de afectar a diferentes órganos, además de las vías respiratorias inferiores. Por ello, en muchos casos, los síntomas asmáticos de estos pacientes son precedidos, acompañados o seguidos de alteraciones dérmicas, digestivas o, más frecuentemente, óculo-nasales. A este conjunto de manifestaciones clínicas que puede acompañar al paciente alérgico se le ha denominado “marcha atópica”, que es una secuencia característica de manifestaciones y remisiones de entidades clínicas mediadas por IgE, a lo largo de la vida del paciente atópico. Estos síntomas aparecen independientemente del alérgeno implicado, aunque es más frecuente que los alérgenos perennes se acompañen de síntomas rinosinuales mientras que los alérgenos estacionales (pólenes) son capaces de desencadenar además síntomas conjuntivales.

#### **3.3.1. Asma y dermatitis atópica**

La dermatitis atópica suele ser la primera manifestación de la llamada marcha atópica. Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, y una de las patologías cutáneas más comunes en niños. Tiene su mayor incidencia y prevalencia durante los primeros tres meses de vida, y suele continuar con una progresión predecible que incluye patologías mediadas por IgE de más entidad, como la rinitis y el asma. Diversos estudios longitudinales han mostrado

datos sobre la evolución de la dermatitis atópica hacia la rinitis y el asma. Así, los niños diagnosticados de dermatitis atópica tienen un riesgo aumentado de desarrollar asma o rinitis alérgica después de los 7 años de edad, y más del 80% de niños con dermatitis atópica presentan rinitis o asma los años posteriores. De hecho, la dermatitis atópica y el asma tienen numerosos elementos comunes tanto genéticos como patogénicos, que incluyen anomalías en la regulación de los nucleótidos cíclicos, alteraciones inmunitarias celulares, mediadores inflamatorios y alérgenos desencadenantes.

### **3.3.2. Asociación asma y rinitis**

Es conocido que el asma y la rinitis coexisten con frecuencia en pacientes alérgicos: más de un 50% de pacientes con rinitis tienen asma y más del 80% de pacientes con asma presentan rinitis. En un estudio realizado en consultas de alergología en España, el 89,5% de los pacientes con asma tienen rinitis alérgica. Estos hallazgos epidemiológicos no resultan sorprendentes, ya que parece evidente que la vía respiratoria es una única entidad morfofuncional. Además, en el mecanismo fisiopatológico subyacente en las alteraciones de las vías respiratorias superiores e inferiores tienen un papel protagonista la inflamación mediada por IgE y la presencia de células inflamatorias y citoquinas similares, lo que ha dado lugar al concepto de “una vía aérea, una enfermedad”. En definitiva, en el caso de los pacientes alérgicos, el asma y la rinitis deben ser consideradas no como enfermedades distintas, sino como dos aspectos clínicos de una única enfermedad de las vías respiratorias: el asma y la rinitis alérgica son manifestaciones clínicas de un mismo síndrome inflamatorio crónico subyacente, que afecta a las vías respiratorias superiores e inferiores.

Ambas entidades no solo están unidas epidemiológicamente, sino que la gravedad y el tratamiento de cada una de ellas afecta a la otra. De hecho, la presencia concomitante de rinitis en un paciente con asma disminuye la eficacia del tratamiento antiasmático y aumenta su coste.

### **3.3.3. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina**

Algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar broncoespasmo cuando se les administra aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales,

por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación inhalatoria bronquial o nasal. La mejor alternativa como analgésico para estos pacientes es el *paracetamol*, administrado en tomas inferiores a 650 mg, puesto que algunos pacientes pueden presentar crisis de broncoespasmo, con mayor frecuencia si se utilizan dosis elevadas. Los opiáceos, como el *tramadol* o la *codeína*, también se consideran analgésicos alternativos seguros. Como fármacos antiinflamatorios, se pueden emplear los *glucocorticoides*. Los inhibidores selectivos (*meloxicam*) o específicos (*celecoxib*, *etoricoxib*) de la COX-2 pueden ser otra alternativa, si bien antes de recomendarlos es conveniente confirmar la tolerancia a los mismos. Este tipo de estudios deben ser realizados en centros con experiencia.

## Bibliografía

- 1) National Institutes of Health 1995. In: Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Workshop Report). NIH publication no. 95-3659.
- 2) Executive Committee GEMA 2009. (2010), «GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma) », J Investig Allergol Clin Immunol 20 Suppl 1, pp.1-59.
- 3) HOLGATE ST. (2002), «Asthma: more than an inflammatory disease», Curr Opin Allergy Clin Immunol 2, pp. 27-9.
- 4) BARNES PJ. (2003), «Pathophysiology of asthma», Eur Respir J 23, pp. 84-113.
- 5) QUIRCE, S., PÉREZ-RODRÍGUEZ, E., CARRILLO, T. (2004), «Mecanismos patogénicos», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol I, cap.4, Barcelona, MRA, pp. 57-74.
- 6) HOLGATE S.T. (2010), «A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis», Allergy Asthma Immunol Res 2, pp. 165-71.

- 7) HOLGATE S.T. (2010), «A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction», *Discov Med* 9, pp. 439-47.
- 8) HOLGATE, S.T., (2000), «Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma», *J Allergy Clin Immunol* 105, 193-204.
- 9) HOLGATE, S.T. (2011), «The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis», *Immunol Rev* 242, pp. 205-19.
- 10) WANG, L., MCPARLAND, B.E., PARÉ, P.D. (2003), «The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airways hyperresponsiveness in asthma», *Chest* 123 S, pp. 356-62.
- 11) BRIGHTLING, C.E., et al. (2002), «Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma», *N Eng J Med* 346, pp.1699-705.
- 12) DELGADO, J., QUIRCE, S. (2009), «Asma alérgica: aspectos patogénicos, clínicos y terapéuticos», En Quirce S, Quiralte J (eds), *Las bases alérgicas del asma*. Barcelona, MRA Ediciones, pp. 13-22.







# **CAPÍTULO III**

## **Inmunobiología y genética del asma: el modelo del polen de olivo**

**Joaquín Quiralte Enriquez**

El polen de olivo es una de las causas más importantes de enfermedad alérgica respiratoria en el área Mediterránea. (1) Es frecuente encontrar en la literatura una mayor prevalencia de sintomatología nasal y conjuntival causada por el polen de *O. europaea*, aunque este polen puede inducir, en zonas alta exposición, exacerbaciones epidémicas de asma entre últimos de abril y primeros de junio coincidiendo con los niveles máximos de polinización. (2)

En zonas geográficas en donde el olivar es un monocultivo, como ocurre en ciertas zonas de Andalucía, la concentración de polen alcanza una cifra superior a 6000 granos/m<sup>3</sup> hacia mitad de mayo, con un pico secundario en torno a 2000 granos/m<sup>3</sup> en la primera semana de junio, y con niveles entre 500 y 1000 granos/m<sup>3</sup> durante al menos la mitad del periodo de polinización (3) .

## 1. La inmunobiología de los alérgenos de polen de *O* europea

En estos 20 últimos años, se han descrito y caracterizado 11 alérgenos de polen de olivo (Tabla 1) (4)

### 1.1. Ole e 1

Ole e 1 fue la primera proteína aislada y purificada del polen de olivo. (5) Es una glicoproteína polimórfica de peso molecular 18.5 kDa, Posee una única cadena polipeptídica posee 145 residuos y muestra en SDS -PAGE un patrón complejo formado por dos bandas mayoritarias de 18.5 y 20 kDa.

Ole e 1 es uno de los alérgenos mayoritarios del polen de olivo, con una prevalencia IgE estimada en un 70%, pudiendo diferir de un área geográfica a otra entre un 55% a un 90%. Recientemente se ha demostrado que los epítomos de Ole e 1 exclusivamente están presentes en los pólenes de Oleaceae (*Fraxinus*, *Ligustrum*, *Syringa*). (6)

### 1.2. Ole e 2

El alérgeno Ole e 2 pertenece al grupo de las profilinas. (7) Son proteínas fijadoras de actina, y constituyen una familia de proteínas que controlan ciertas funciones de las células eucariotas, entre

ellas una participación activa en los procesos de movimiento citoesquelético celular.

Las profilinas son una familia de proteínas consideradas como un importante panalergeno causante de reactividad cruzada. Por ello, la mayoría de los pacientes primariamente sensibilizados frente a una profilina de una fuente concreta, pueden ser potencialmente alérgicos a otras profilinas.

Ole e 2 ha sido purificada, aislada y secuenciada. Sus propiedades moleculares e inmunoquímicas no difieren de las de otras profilinas. Se ha detectado una prevalencia IgE del 24% (exclusivamente a través de inmunoblotting) y una importante reactividad cruzada con pólenes de Gramineae, *Betula verrucosa* y otras especies de la familia Oleaceae. (7)

### **1.3. Ole e 3 y Ole e 8**

Estos dos alérgenos del olivo son proteínas ligantes de  $Ca^{2+}$ , y poseen un carácter funcional consistente en 12 residuos de aminoácidos consecutivos llamados EF-hand, que es capaz de enlazar iones de  $Ca^{2+}$ . Ole e 8 contiene 4 de esos caracteres, (8) mientras que Ole e 3 sólo contiene 2 de ellos. (9) La prevalencia IgE de Ole e 3 oscila entre un 20 un 30 % y la de Ole e 8 entorno a un 5 % en diferentes poblaciones de pacientes alérgicos a polen de olivo. Todos estos alergenos homólogos del polen se constituyen en una familia con una secuencia altamente conservada de proteínas ligantes de calcio, tipo EF-hand, para las cuales se ha propuesto el nombre de polcalcinas.

### **1.4. Ole e 4**

Ole e 4 es un importante alergeno con elevada capacidad de unión a IgE (80%). Está constituido por una única cadena polipeptídica con peso molecular de 32 kDa (10) Su función es desconocida y su segmento N-terminal no tiene homología con otras proteínas conocidas. Algunos autores han puesto en duda la existencia de este alergeno, y sugieren que la proteína denominada Ole e 4 pudiera ser probablemente un subproducto de la degradación proteolítica de la 1, 3-beta-glucanasa Ole e 9. (11).

### 1.5. Ole e 5

Ole e 5 es un alérgeno minoritario o secundario con una frecuencia de unión a IgE del 35% y un peso molecular de 16 kDa., Presenta un alto grado de homología con la enzima superóxido-dismutasa (SOD). (12) Debido a la ubicuidad de esta familia de enzimas, este alérgeno también podría jugar un papel relevante en los fenómenos de reactividad cruzada y la polisensibilización.

### 1.6. Ole e 6

Es el alérgeno más pequeño del polen del olivo. (13) Es una proteína muy ácida (pI 4.2), compuesta de una cadena polipeptídica de 50 aminoácidos, con 6 residuos de cisteína en su estructura. El peso molecular es de 5830 Da y presenta una frecuencia media de unión a la IgE del 15%. No tiene homología con otros polipéptidos conocidos.

### 1.7. Ole e 7

Ole e 7 es una proteína de transporte de lípidos. (14) Es una proteína muy soluble, un polipéptido polimorfo de 88 aminoácidos con un peso molecular de unos 10 kDa y exhibe un alto grado de polimorfismo. Los anticuerpos frente a Ole e 7 aparecen con una frecuencia media de un 47 % en pacientes con polinosis por olivo, pero este valor se incrementa en poblaciones que están expuestas a altos niveles de este polen.

### 1.8. Ole e 9

Ole e 9 es uno de los alérgenos mayores del polen de olivo, afectando a más del 65% de los pacientes alérgicos a este polen. (15) Está formado por una única cadena polipeptídica glicosilada (434 aminoácidos) con peso molecular de 46 kDa., Tiene actividad 1,3-β-glucanasa y se ha demostrado que posee dos dominios independientes.

El dominio N-terminal (NtD) de Ole e 9 comprende alrededor de 320-350 aminoácidos, posee la actividad 1,3-β-glucanasa y, por ello, puede estar involucrado en los procesos de reactividad cruzada entre polen, látex y alimentos de origen vegetal. El dominio C-terminal (CtD) de Ole e 9 está formado por 101 residuos aminoácidos, y una de sus funciones es la unión a 1, 3-betaglucanos.

### 1.9. Ole e 10

Ole e 10 es una proteína pequeña (10 kDa) que ha sido identificada como un alérgeno mayoritario del polen de olivo, con una prevalencia del 55% entre los pacientes alérgicos al polen de olivo, y que recientemente ha sido aislada y caracterizada. (16)

Ole e 10 muestra reactividad cruzada con Ole e 9, que podría estar explicada por la similitud de secuencia entre Ole e10 y el CtD Ole e 9. Ole e 10 es el primer miembro de una nueva familia de panalergenos, denominada *carbohydrate (betaglucan)-binding module*, que muestra importante reactividad cruzada intra- e interespecies de gran relevancia en los síndromes polen-polen, polen-látex, polen-frutas y polen-látex-frutas.

### 1.10. Ole e 11

Ole e 11 es un pectinmetilesterasa. (17) Esta proteína contiene 342 aminoácidos y tiene un peso molecular de 37.4 kDa. Tiene homología con otras proteínas presentes en otras fuente vegetales, entre la que destaca *Salsola kali*. La prevelaencia de IgE anti- Ole e 11 fluctúa entre el 55.9% y el 75.6%.

## 2. Los Alergenos de polen de olivo y los itinerarios clínicos

Pues bien, existen algunas evidencias que sugieren que los fenómenos de alergodiversidad mediados por IgE que hemos descrito, podrían jugar un importante papel en el desarrollo de los diferentes itinerarios clínicos de los diferentes síndromes relacionados por la polinosis. (18)

### 2.1. La profilina del polen de olivo y el Ole e 10 son marcadores de asma

La existencia de IgE anti-Ole e 2 se asoció de forma significativa a asma bronquial ( $p= 0.04$ , OR 2.2, CI 0.9-5.1) y la reactividad frente a Ole e 10 exhibió una asociación todavía más intensa ( $p=0.007$ , OR 3,8, CI 1.3-6.1), mientras que esta asociación no pudo ser detectada en los otros 4 alérgenos de polen de olivo testados en la misma población de pacientes: Ole e 1, Ole e 6, Ole e7 y Ole e 3. (2) Por tanto, las sensibilizaciones frente a profilina de polen de

olivo y frente a Ole e 10 están asociadas significativamente y de forma independiente a asma bronquial. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que la sensibilización a ambos alérgenos en un mismo individuo, tiene un efecto sinérgico y supone hasta un riesgo 4 veces mayor de desarrollar asma bronquial. (2) Además, los pacientes con IgE antiOle e 10 presentan un mayor número de días de asma que el resto de los pacientes, con una mayor frecuencia de síntomas nocturnos, (2) uno de los rasgos clínicos del asma moderado/grave.

### **2.1. El Ole e 9 y Ole e 10: el comienzo de tres itinerarios clínicos diferentes**

Hay evidencias que sugieren que las respuestas específicas frente a cada uno de los dominios de Ole e 9 pueden ser marcadores útiles de ciertos itinerarios clínicos de la enfermedad en, al menos, 2 poblaciones diferenciadas de pacientes. El primer grupo de ellas, identifica a aquellos pacientes alérgicos a polen de olivo que están en riesgo de desarrollar alergia a alimentos de origen vegetal, debido a la existencia de sensibilización frente a rNtD Ole e 9, que es la parte de la molécula que presenta actividad 1, 3- betaglucanasa, y que muestra reactividad cruzada in vitro, por ejemplo, frente a tomate, patata, plátano y látex. (19)

La segunda subpoblación de pacientes, es aquella que presenta una IgE anti-rCtD Ole e 9. Debido a que este dominio presenta una importante homología estructural (hasta un 53 % de identidad) y una elevada reactividad cruzada con Ole e 10, la sensibilización a rCtD Ole e 9 puede permitir identificar, del mismo modo que lo hace Ole e 10, las formas clínicas más graves de enfermedad respiratoria. (2)

El descubrimiento del Ole e 10 en el año 2005 nos ha permitido definir una nueva familia de proteínas que presenta una elevada reactividad cruzada con otras especies vegetales. Ole e 10 podría estar involucrada como alérgeno candidato, junto con el NtD Ole e 9, en el desarrollo del síndrome polen-látex-frutas.

Este nuevo itinerario clínico dentro de la polinosis por *O. europaea*, que puede conducir al desarrollo de alergia al látex, se debe a que el Ole e 10 muestra tanto otros epítomos B frente a proteínas

presentes en otros pólenes de la familia *Oleaceae*, *Gramineae*, *Betulaceae*, *Chenopodiaceae*, *Cupressaceae* and *Parietaria spp*, como también exhibe reactividad cruzada con el látex y ciertos alimentos de origen vegetal: kiwi, tomate, patata y melocotón.

### 3. El control genético en la polinosis por *Olea europea*

Los principales marcadores genéticos estudiados en los pacientes con polinosis por *O. europaea* se pueden agrupar en: i) los relacionados con el sistema mayor de histocompatibilidad y su relación con la restricción genética de la respuesta medida por IgE; y ii) aquellos otros relacionados con la susceptibilidad para el desarrollo de asma bronquial.

#### 3.1. Restricción genética de la respuesta mediada por IgE

El análisis de los factores de restricción en la respuesta mediada por IgE frente a los alérgenos de polen de olivo, van paralelos al proceso de caracterización de cada uno de ellos y de la disponibilidad de uso en los sujetos clínicamente sensibles a *O europaea*. En este sentido, se ha demostrado una asociación positiva entre ciertos alelos HLA y la respuesta IgE frente a Ole e 1, Ole e 2 y Ole e 3 en 2 poblaciones no relacionadas: concretamente con el haplotipo HLA-DRB1\*0701-HLA-DQB1\*0201. (2,20).

En un estudio reciente, se realizó el tipaje genómico de los loci HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en un grupo de 156 pacientes con alergia a polen de olivo que mostraban IgE frente a 8 alérgenos de polen de olivo detectados por ELISA y por prueba cutánea. (2) El HLA DR2(15) se asoció significativamente a la existencia de IgE anti-Ole e 10 positiva en esta población de pacientes. Estos datos son especialmente relevantes, si consideramos que unos de los fenotipos IgE analizados, la IgE anti-Ole e 10, se correlacionaba con asma de intensidad grave en este grupo de pacientes. (2)

Por lo que ambos hallazgos unidos, sugieren que el control genético de las respuestas IgE específica frente a alérgenos, en la alergia al polen de olivo, pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo clínico de la enfermedad. (2).

### 3.2. Los genes de susceptibilidad para el desarrollo de asma

En el año 2009 analizamos la relación entre 7 polimorfismos genéticos de IL13, del receptor de la IL4 (IL4RA), IL5 y del receptor beta 2 (ARDB2) y la sensibilización a polen de olivo en una población mayoritariamente compuesta (> 70 %) de pacientes con asma inducido por polen de olivo. (21) Nosotros demostramos que dos polimorfismos del gen de la IL13 influenciaban el control genético en la alergia a polen de olivo. El genotipo TT homocigoto del polimorfismo IL13 C-1112T parece ser un factor protector para el desarrollo de alergia a polen de olivo. Por el contrario, el polimorfismo IL13R130Q. fue un importante factor de riesgo para el desarrollo de alergia a polen de olivo y, de forma más concreta, para la sensibilización a Ole e 3. Los niveles séricos de IL13 se estratificaron también según la existencia de cada uno de los polimorfismos, correspondiendo los niveles más bajos a los pacientes con IL13 C-1112T y los más altos al genotipo R130Q.

Con respecto al gen IL4RA observamos en el análisis de interacción genética, que la combinación alélica IL4RA I50V y Q551R determinaba una asociación significativa con el fenotipo asma dentro de la población de alérgicos a polen de olivo. Los polimorfismos de los genes ARDB2 e IL5 no mostraron ninguna asociación significativa con ningún rasgo fenotípico de la alergia a polen de olivo.

Estos resultados sugieren que las sustituciones de nucleótido único, multilocus, y en combinación, pueden influenciar la susceptibilidad de padecer alergia a polen de olivo y pueden ser un útil marcador genético para el diagnóstico y la prevención de esta enfermedad

**Tabla 1. Los alérgenos del polen de olivo**

	Prevalencia (en %)	Familia de proteínas
Ole e 1	55-90	
Ole e 2	24	Profilina
Ole e 3	20-30	Polcalcina
Ole e 4	80	#
Ole e 5	35	Cu/Zn superoxido dismutasa
Ole e 6	10-55	
Ole e 7	47	Proteína de transferencia de lípidos
Ole e 8	5	Polcalcina
Ole e 9	65	1,3 $\beta$ -glucanasa
Ole e 10	55-69.2	CBM*
Ole e 11	55.8-75.6	Pectinmetilesterasa

# Algunos autores sugieren que Ole e 4 es probable que sea un subproducto de la degradación proteolítica de Ole e 9

\* CBM, *Carbohydrate-binding module family*,

## Bibliografía

- 1) LICCARDI, G., D'AMATO, M., D'AMATO, G. (1996), «Oleaceae pollinosis: A review», *Int Arch Allergy Immunol* 111, pp. 210-217.
- 2) QUIRALTE, J., et al. (2005), «Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy», *Allergy* 60, pp. 360-5.
- 3) FLORIDO, J.F., et al. (1999), «High levels of olive pollen and clinical findings», *Int Arch Allergy Immunol* 119, pp. 133-7.
- 4) RODRÍGUEZ, R., et al. (2001), «The spectrum of olive pollen allergens», *Int Arch Allergy Immunol* 125, pp. 185-195.
- 5) VILLALBA, M., et al. (1993), «Amino acid sequence of Ole e 1, the major allergen from olive tree pollen (*Olea europaea*) », *Eur J Biochem* 216, pp.863-869.
- 6) PALOMARES, O., et al. (2006), «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to Oleaceae», *Int Arch Allergy Immunol* 141(2), pp. 110-8.
- 7) LEDESMA, A., RODRÍGUEZ, R., VILLALBA, M. (1998), «Olive pollen profilin. Molecular and immunologic properties», *Allergy* 53, pp. 520-526.
- 8) BATANERO, E., et al. (1996), Ole e 3, an olive-tree allergen, belongs to a widespread family of pollen proteins», *Eur J Biochem* 241, pp.772-778.
- 9) LEDESMA, A., VILLALBA, M., RODRÍGUEZ, R. (2000), «Cloning, expression and characterization of a novel EF-hand  $Ca^{2+}$ -binding protein from olive pollen with allergenic activity», *FEBS Lett* 466, pp.192-196.
- 10) BOLUDA, L., ALONSO, C., FERNÁNDEZ-CALDAS, E. (1998), «Purification, characterization, and partial sequencing of two new allergens of *Olea europaea*», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp.210-216.
- 11) RODRÍGUEZ, R., et al. (2007), «Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17 (Suppl 1), pp. 4-10.
- 12) BUTTERONI, C., et al (2005), «Cloning and expression of the *Olea europaea* allergen Ole e 5, the pollen Cu/Zn superoxide-dismutase», *Int Arch Allergy Immunol*. 137, pp.9-17.
- 13) TREVIÑO, M.A., et al. (2004), «NMR solution structure of Ole e 6, a major allergen from olive tree pollen», *J Biol Chem* 279, pp. 39035-41.

- 14) TEJERA, M.L., et al. (1999), «Identification, isolation and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen», *J Allergy Clin Immunol* 104, pp.797-802.
- 15) HUECAS, S., VILLALBA, M., RODRÍGUEZ, R. (2001), «Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3- $\beta$ -glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity», *J Biol Chem* 276, pp. 27959-27966.
- 16) BARRAL, P., et al. (2004), «A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and show intra- and inter-specie cross-reactivity», *J Immunol* 172, pp. 3644-51.
- 17) SALAMANCA, G., et al. (2010), «Pectin methylesterases of pollen tissue, a major in olivo three», *FEBS J* 277, pp. 2729-39.
- 18) QUIRALTE, J., et al. (2007), «Modelling diseases: the allergens of *Olea europaea* pollen», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17 Suppl 1, pp.24-30.
- 19) PALOMARES, O., et al. (2006), «Allergenic contribution of the IgE-reactive domains of the 1,3-beta-glucanase Ole e 9: diagnostic value in olive pollen allergy», *Ann Allergy Asthma Immunol* 97, pp. 61-5.
- 20) CÁRDABA, B., et al. (2000), «Genetic restrictions in olive pollen allergy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp.292-8.
- 21) LLANES, E., et al. (2009), «Analysis of polymorphisms in olive pollen allergy: IL13, IL4RA, IL5 and ADBR2 genes», *Int Arch Allergy Immunol* 148, pp.228-38.







# **CAPÍTULO IV**

## **Qué es y qué no es asma**

**José María Vega Chicote**

La obstrucción bronquial generalizada, variable y reversible, que es característica del asma bronquial, se traduce en unas manifestaciones clínicas típicas: tos, disnea, sibilancias y opresión torácica. Además, las alteraciones fisiopatológicas se traducen en una limitación al flujo aéreo con un mayor o menor grado de reversibilidad.

Los síntomas del asma, a pesar de que sean característicos, no son exclusivos ni patognomónicos de esta enfermedad. Así pues, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presentan unas manifestaciones clínicas que pueden inducir a confusión.

Se deben tener en consideración todas las enfermedades del aparato respiratorio y aquellas cardiovasculares o digestivas que pueden producir disnea episódica, tos, sibilancias u opresión torácica.

En la tabla 1 se enumeran las patologías más frecuentes con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial del asma. En la mayoría de los casos, con una buena historia clínica, exploración física y la realización de una espirometría forzada con test broncodilatador, será suficiente para su diagnóstico, siendo necesaria en algunos casos la utilización de pruebas y técnicas específicas, como: volúmenes pulmonares, difusión alveolo-capilar, tomografía axial computarizada de senos, vías respiratorias altas o de tórax, óxido nítrico exhalado (FeNO), laringoscopia, broncoscopia, estudio de esputo, pH-metría esofágica o evaluación psiquiátrica.

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial del asma**

- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Obstrucción vía aérea superior (Disfunción cuerdas vocales, neoplasias..)
- Afecciones traqueales (Traqueitis, Traqueomalacia)
- Enfermedades pulmonares intersticiales (Neumonitis por hipersensibilidad,etc.)
- Neoplasias broncopulmonares
- Vasculitis pulmonares (Síndrome de Churg-Strauss...)
- Neumonitis y Bronquitis eosinofílica
- Bronquiolitis
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

- Cardiopatías (Insuficiencia ventricular izquierda)
- Tromboembolismo pulmonar
- Fibrosis quística
- Síndrome carcinoide
- Reflujo gastroesofágico
- Aspiración de cuerpo extraño.
- Tos secundaria a tratamiento con IECA
- Disnea-hiperventilación de origen psicógeno

La EPOC es la patología con la que haremos principalmente el diagnóstico diferencial, pudiendo, en ocasiones, coexistir ambas enfermedades. En la tabla 2 se resumen las diferencias más importantes con la EPOC.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial del asma y la EPOC.**

	ASMA	EPOC
Edad de inicio	Variable	Posterior a 40-45 años
Sexo	Según edad	Predominio en varones
Factor hereditario	Sí	No
Rinitis-conjuntivitis	Probable	Indiferente
Tabaquismo	Indiferente	Muy probable
Citología de esputo	Eosinófilos	Neutrófilos
Síntomas variables	Si	No
Obstrucción bronquial	Reversible	Poco o nada reversible
Curso evolutivo	Variable	Deterioro progresivo
Respuesta al tratamiento	Muy buena	Escasa

La tos crónica es otro de los diagnósticos que pueden producir más problemas en su distinción con el asma bronquial. Cuando la tos se presenta como único síntoma en un paciente, debemos pensar en un listado de entidades que por orden de frecuencia se reflejan en la tabla 3.

**Tabla 3. Causas frecuentes de tos crónica**

Asma
Goteo postnasal
Reflujo gastroesofágico
Bronquitis crónica
Bronquiectasias
Tratamiento con IECA
Síndrome de Sjögren
Bronquitis eosinofílica
Tos psicógena

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>1</sup>

La bronquitis crónica y el enfisema siempre plantearán dificultades diagnósticas con el asma, sobre todo cuando el inicio de esta se produce en la edad adulta. En ocasiones, dependiendo de los fenotipos de asmáticos que consideremos, se puede producir, incluso, un cierto grado de solapamiento entre ambas enfermedades.

En general, el inicio del EPOC es más tardío que el del asma, la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo es menor, la asociación con el tabaquismo es mucho más marcada, la progresión hacia el deterioro de la función ventilatoria es constante y la respuesta al tratamiento insatisfactoria.

En el asma, por el contrario, la edad de aparición es más temprana, la variabilidad de los síntomas es la norma, con frecuencia se acompaña de rinoconjuntivitis, tiene una historia familiar de atopia o asma, responde adecuadamente a los tratamientos y las pruebas de función pulmonar pueden permanecer estables durante mucho tiempo o incluso mejorar.

Se decía clásicamente que el asma se producía por una inflamación eosinofílica, mientras que la bronquitis crónica se debía a una inflamación neutrofílica. Actualmente, esto no es tan claro ya que se sabe que hay múltiples células implicadas en la fisiopatología del asma y se han descrito distintos fenotipos: asma eosinofílico, neutrofílico y paucigranulocítico.

### Tos crónica como único síntoma

Conocemos como tal la persistencia de tos, más de tres semanas, sin causa aparente. La faringe y, sobre todo, la laringe tienen gran cantidad de receptores de la tos y juegan un papel de especial relevancia en los cuadros tusígenos.

El estudio de un enfermo con tos crónica debe abarcar todos los supuestos clínicos que se exponen en la tabla 3.

Las causas más frecuentes de tos crónica en pacientes no fumadores, con radiografía de tórax normal y que no estén en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son: el goteo postnasal, el asma, el reflujo gastroesofágico, la bronquitis eosinofílica o una combinación de ellos<sup>2</sup>.

La tos que interrumpe el sueño, produce síncope o, en mujeres, incontinencia urinaria, nunca debe ser aceptada como psicógena. La tos como síntoma único del asma es frecuente, se denomina «tos como variante del asma», y supone un 14% de las consultas por tos crónica. En muchas ocasiones precede a la disnea y a las sibilancias durante meses o años<sup>3</sup>. En esta situación, el control de la tos con broncodilatadores o GC inhalados puede considerarse diagnóstico, especialmente si existe recidiva de la tos con la retirada del tratamiento. Una prueba de metacolina positiva apoya el diagnóstico.

### Obstrucción vía aérea superior

La obstrucción de la vía aérea central, por encima de la carina, puede deberse a múltiples causas: neoplasias, compresión extrínseca, traqueomalacia, quemaduras, anomalías vasculares, etc.

La causa más frecuente de obstrucción de la vía aérea superior y que a menudo se confunde con el asma es la **disfunción de las cuerdas vocales**<sup>4</sup>. Es un trastorno funcional que se origina por una aducción del tercio anterior de las cuerdas vocales durante la inspiración. Suele afectar a personas jóvenes, entre los 20 y 40 años, más en mujeres, que refieren accesos de disnea brusca, tos, molestias faríngeas, cambios en la voz... Se manifiesta como un sibilante único, audible en su entorno, de carácter inspiratorio, parecido al estridor laríngeo, con espiración normal. Los síntomas desaparecen durante el sueño. El diagnóstico lo sugiere la espirometría, analizando el patrón de la curva flujo-volumen, que como en otros procesos obstructivos altos de la vía aérea muestra una meseta inspiratoria y rápida caída de la porción espiratoria. También puede comprobarse mediante exploración directa fibrolaringoscópica; objetivándose la aducción anterior de

las cuerdas, durante la inspiración, que sólo deja una pequeña luz, en forma de diamante de póquer, en la región posterior. El mayor problema diagnóstico estriba en que casi un tercio de estos individuos, además, son asmáticos.

### **Bronquitis eosinofílica**

Se trata de una entidad que se manifiesta con tos crónica, en individuos que, con frecuencia, tienen rasgos de atopia, presentan incrementos de eosinófilos en el esputo y en la biopsia de pared bronquial, sin presentar otros signos de asma como disnea o sibilantes. Además, se caracterizan por tener la prueba de metacolina negativa; esta última característica les diferencia de aquellos catalogados de «tos como variante de asma». Un 13% de los enfermos evolucionan al asma, la mitad permanecen sintomáticos durante años y el resto revierten a la normalidad. El diagnóstico se acepta en aquellos individuos con tos crónica, sin evidencia clínica ni funcional de asma, con abundantes eosinófilos en esputo y buena respuesta clínica a GC inhalados. Si se cumplen estos criterios se puede obviar la biopsia bronquial<sup>5</sup>.

### **Reflujo gastroesofágico (RGE)**

Es ampliamente reconocido que el RGE es un precipitante de crisis en pacientes asmáticos y muchos cuando se estudian aunque no tienen clínica de reflujo, éste puede demostrarse con pHmetría de la porción distal del esófago. Hay que considerar que el RGE solo, con o sin esofagitis puede dar lugar a crisis de disnea por microaspiraciones del regurgitado o por estímulo naso-faringo-bronquial mediado por reflejos neurohumorales. La clínica suele ser nocturna y pueden confundirse con asma.

### **Otros**

Causas menos frecuentes de síntomas sugerentes de asma son las enfermedades intersticiales pulmonares, las vasculitis o las neoplasias, que pueden ser descartadas con estudios de imagen.

Raramente, la insuficiencia cardíaca o el tromboembolismo pulmonar de repetición pueden confundirse con asma. La ecografía cardíaca o el angioTAC serían útiles para este diagnóstico.

La fibrosis quística podría simular un asma en sus fases iniciales y cuando el comienzo es tardío, la afectación leve y restringida al aparato respiratorio. Un test del sudor nos ayudaría a descartar el diagnóstico.

La aspiración de cuerpo extraño en niños podría producir sibilantes, generalmente unilaterales. Una anamnesis detallada, la radiología y la broncoscopia descartarían esta patología.

El síndrome carcinoide produce, en muchos casos, broncoconstricción pero es extraño que no se acompañe de otros síntomas característicos: rubefacción, diarrea, hipotensión. La determinación de ácido 5 hidroxindolacético en orina es la prueba a realizar en caso de sospecha clínica.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, es una enfermedad inmunológica pulmonar causada por una hipersensibilidad a *Aspergillus fumigatus*<sup>6</sup>. Clínicamente el paciente presenta asma, infiltrados pulmonares recurrentes y bronquiectasias. La prevalencia es desconocida y se ha llegado a decir que en Norteamérica, entre pacientes asmáticos puede llegar a ser del 13%. En nuestro país la incidencia es mucho menor, y, por otra parte, la discusión entre aspergilosis broncopulmonar alérgica o asma con sensibilización a *aspergillus* y su relación con la fibrosis quística, todavía no está acabada<sup>7</sup>

Disnea -hiperventilación de origen psicógeno. Los pacientes con enfermedades psicósomáticas pueden referir dificultad respiratoria. Las parestesias en manos, la disnea suspirosa y la constatación de que el estudio funcional respiratorio es normal puede ayudar en el diagnóstico.

## Bibliografía

- 1) QASEEM, A., et al. (2011), «Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 155, pp.179-91.
- 2) IRWIN, R.S., et al. (2006), «Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines», *Chest* 129(1 Suppl), pp.1-23.
- 3) CORRAO, W.M., BRAMAN, S.S., IRWIN, R.S. (1979), «Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma», *N Engl J Med* 300, pp. 633-637.
- 4) GIMENEZ, L.M., ZAFRA, H. (2011), «Vocal cord dysfunction: an update», *Ann Allergy Asthma Immunol* 106, pp. 267-74.
- 5) GIBSON, P.S., FUJIMURA, M., NIIMI, A. (2002), «Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment», *Thorax* 57, pp. 175-182.
- 6) AGARWAL, R. (2009), «Allergic bronchopulmonary aspergillosis», *Chest* 135, pp. 805-26.
- 7) FAIRS, A., et al. (2010), «IgE sensitisation to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 182, pp.1362-8.





# **CAPÍTULO V**

## **Asma bronquial y rinitis alérgica ¿una relación causal?**

**Ana Navarro Pulido**

La asociación entre rinitis y asma es independiente de su etiología, y aparece tanto si estamos ante procesos alérgicos como de otra etiología. En la enfermedad alérgica respiratoria, rinitis y asma están tan relacionadas, que incluso pueden considerarse como variantes clínicas de una misma enfermedad. Una buena práctica clínica pasa por evaluar la vía respiratoria en su totalidad y realizar, dadas las evidencias disponibles, un tratamiento conjunto de rinitis y asma ya que ello repercute en un mejor control de la enfermedad y en una disminución del gasto sanitario.

## 1. La Guía ARIA

La frase “una vía respiratoria, un enfermedad” sintetiza el concepto de “vía respiratoria única”, que surgió con la publicación en 2001 de la guía ARIA: Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma (Bousquet 2001). En este documento se enfatizaba sobre la necesidad de establecer conexiones prácticas entre nariz y bronquios, ya que se demostraba que rinitis y asma comparten mecanismos etiopatogénicos, epidemiológicos y fisiopatológicos. En la actualización del 2008 se añadieron pruebas de esta relación desde el punto de vista de la medicina basada en pruebas (Bousquet 2008), y en la última publicación del 2010, se han valorado algunos tratamientos para la rinitis y el asma, utilizando el sistema GRADE (Brozek 2010).

## 2. Alergia como enfermedad sistémica

El alérgeno entra en contacto con una superficie mucosa, produciendo activación de diferentes células y mediadores, y es a través de diseminación sistémica, que alcanza a diferentes órganos: la enfermedad alérgica puede manifestarse como rinitis, asma bronquial, eosinofilia periférica, conjuntivitis alérgica, urticaria/angioedema, esofagitis eosinofílica o dermatitis atópica, entre otros. Esta asociación de enfermedades atópicas, o de comorbilidades, es característica de la rinitis y asma alérgicas y no existe en otros tipos de rinitis o de asma no alérgicas (Magnusson 2003). En la denominada “marcha alérgica”, las manifestaciones atópicas en edades tempranas, bien en forma de alergia a alimentos

o de dermatitis atópica, son un importante factor predictivo para rinitis y asma que se mantienen tras la infancia (Saarinen 1995).

### 3. Relación epidemiológica rinitis/asma

Aunque con variaciones geográficas y según el tramo de edad estudiado, tanto la rinitis como el asma son enfermedades muy frecuentes, que afectan al 6-12% y al 15-25% de la población respectivamente, y constituyen el principal motivo de consulta en alergología (Navarro 2009) (Quirce 2009).

El paciente con asma alérgica, en el 80-90% de los casos presenta asociada una rinitis alérgica. Cuando la presentación clínica es en forma de rinitis, el asma puede aparecer asociada en una cifra inferior, en torno al 20-40% (Cruz 2007). Esta fuerte asociación epidemiológica es mucho mayor cuando estamos ante rinitis y asma de causa alérgica, en comparación a otras etiologías (81.5 % vs 48.3%,  $p < 0,0001$ ,  $OR = 4.80$ ; 95%,  $CI = 4.2-5.5$ ) (Castillo 2011).

### 4. La etiología alérgica

La atopia ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma y rinitis, de forma que la sensibilización a un alérgeno predominante aumenta de 4 a 20 veces el riesgo de asma (Squillace 1997). Los aeroalérgenos son factores desencadenantes y agravantes de la enfermedad alérgica respiratoria, si bien la capacidad de producir asma y rinitis no es homogénea para todos los alérgenos. En general, se acepta que la sensibilización a alérgenos de interior es más importante para el desarrollo de asma que la sensibilización a alérgenos de exterior, que produce con mayor frecuencia rinitis. De forma particular, la implicación de diferentes alérgenos va a depender de los alérgenos predominantes en una determinada área geográfica y de la intensidad de la exposición. En nuestro medio los pólenes son la primera causa tanto de rinitis como de asma alérgica, y la sensibilización a hongos y epitelios se asoció a mayor comorbilidad de asma y rinitis (Navarro 2009) (Quirce 2009).

## 5. Fisiopatología de la rinitis-asma alérgicas

Una estructura fisiológica y mecanismos inmunopatológicos comunes, van a condicionar que la evolución de ambas patologías esté relacionada de manera temporal. Un mismo alérgeno, en contacto con el mismo epitelio cilíndrico ciliado de la mucosa nasal o bronquial, pone en marcha una idéntica reacción inflamatoria alérgica, donde están implicadas las mismas células, mediadores y citoquinas tanto en la baja como alta vía respiratoria. La consecuencia es la manifestación de síntomas pulmonares o nasales, ambos en fase inmediata y/o tardía, consecuencia de la inflamación eosinofílica mediada por IgE de toda la vía respiratoria.

Los mecanismos que explican la marcada interrelación entre asma y rinitis todavía no han sido definidos con claridad, y se han propuesto varias alternativas patogénicas (Cruz 2007), como el aumento del reflejo nasobronquial ligado a los cambios inflamatorios y la capacidad de provocar una broncoconstricción refleja continua. Así mismo el drenaje y la aspiración de mediadores inflamatorios presentes en las secreciones nasales que alcanzan la vía respiratoria inferior, facilitarían la aparición de hiperrespuesta bronquial. La diseminación sistémica de mediadores desde la mucosa nasal a la bronquial o viceversa, es la teoría más interesante y que permite explicar la presencia de inflamación bronquial después de la exposición nasal a un alérgeno así como la inflamación nasal tras provocaciones bronquiales (Braunsthäl 2000 y 2001). En los pacientes con rinitis alérgica y antecedentes de exacerbaciones asmáticas, la hiperreactividad bronquial está elevada tras provocación alérgica nasal (Corren 1992).

Mediante estudios realizados para valorar la inflamación eosinofílica, utilizando técnicas de óxido nítrico exhalado o de esputo inducido, se demuestra una progresiva inflamación cuando se comparan grupos de individuos normales, pacientes con rinitis alérgica, rinitis con hiperrespuesta bronquial y aquellos con rinitis y asma alérgicas. (Tufvesson 2007 a y b) (Sohn 2008). Por otra parte, un interesante estudio (Canbaz 2011) demuestra una relación entre la presencia de eosinófilos en frotis nasal y la presencia de hiperreactividad bronquial: en rinitis persistente, un porcentaje superior al 68% de eosinófilos en frotis nasal tiene un 100% de sensibilidad y un 59% de

especificidad para la existencia concomitante de hiperreactividad bronquial, lo que puede tener implicaciones en la práctica clínica.

## 6. Características clínicas

En general se acepta que la presentación en forma de rinitis, asma o ambas va a depender de la edad, de los alérgenos predominantes en la zona y de la intensidad de la exposición. En niños pequeños el asma suele ser el debut de la enfermedad respiratoria, mientras que la rinitis suele preceder al asma en el caso de adolescentes y adultos. La rinitis y asma alérgicas, suelen presentarse en personas más jóvenes y con una intensidad más leve que cuando no existe una causa alérgica demostrable (Castillo 2011).

## 7. La rinitis suele preceder al asma

### 7.1. ¿Hay fundamentos para considerar a la rinitis un factor de riesgo para el asma?

En el documento ARIA se demuestra de forma explícita que la rinitis y el asma están íntimamente relacionadas y que la rinitis constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma. Se ha estimado que el riesgo relativo de desarrollar asma en los pacientes con rinitis alérgica es 3,53 (2,11-5,91) (Shaaban 2008), tanto en niños (Settipane 1994) como adultos, donde esta razón de riesgo se incrementa hasta 4.86 (95% IC 3.50-6.73) (Van den Nieuwenhof 2010). La importancia de estos estudios radica en que es necesario evaluar periódicamente a los pacientes con rinitis, ya que uno de cada 3-4 pacientes puede desarrollar asma.

No se conoce con exactitud qué factores determinan que unos sujetos con rinitis alérgica desarrollen o no asma, si bien la gravedad y la duración de la rinitis alérgica pueden condicionar una mayor probabilidad de padecer asma. Se ha constatado que pacientes con rinitis perenne tienen 11 veces más posibilidades de padecer asma que la población normal (Leynaert 1999).

## **7.2. ¿Qué factores pueden afectar la progresión del asma en pacientes con rinitis alérgica?**

### **7.2.1. Hábito tabáquico**

En un estudio de cohortes de adultos, el tabaquismo activo en pacientes con rinitis alérgica se asoció a un mayor riesgo de asma en casi tres veces (OR 2.67; 95% CI, 1.70-4.19), con una asociación dosis-respuesta en cuanto a la exposición al tabaco (Polosa 2008).

### **7.2.2. Obesidad**

Un estudio transversal de una cohorte de 4010 adultos, valorando el sexo, masa corporal, asma y rinitis, apreció como la obesidad se asocia con un incremento en la prevalencia de asma, pero no de rinitis alérgica (Loerbrocks 2008).

### **7.2.3. Hiperrespuesta bronquial**

Los pacientes con rinitis pueden presentar hiperrespuesta a la metacolina, en el mismo rango que los pacientes con asma con una probabilidad tres veces superior a la de individuos sanos (Leynaert 2004). Cuando la rinitis alérgica es persistente o moderada-grave esta probabilidad aumenta, y es posible encontrar hasta en dos tercios de los pacientes una reversibilidad demostrada mediante prueba broncodilatadora o una hiperrespuesta bronquial, tras 8 años de seguimiento. Estos hallazgos se relacionaron con la duración de la rinitis y con la alergia a ácaros (Ciprandi 2008 y 2011).

## **7.3. ¿Un tratamiento etiológico temprano de la rinitis alérgica previene el desarrollo de asma?**

La inmunoterapia con aeroalérgenos en rinitis tradicionalmente se ha ligado a una reducción en la progresión al asma. Existen sin embargo pocos estudios que valoren este aspecto, aunque los datos sugieren que tanto la inmunoterapia sublingual como la subcutánea pueden tener un efecto preventivo sobre la aparición de asma en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica.

En el estudio más importante (Moller 2002) se analizaron 205 niños (6-14 años) diagnosticados de rinitis alérgica por polen de gramíneas o abedul, y se aleatorizaron para recibir inmunoterapia

subcutánea durante tres años o actuar como grupo control. Un 20% de los niños presentaba asma durante la estación de polinización. Analizando los niños sin asma, los tratados con inmunoterapia presentaban menos síntomas de asma (evaluados mediante diagnóstico clínico) a los 3 años con una OR de 2,52. En un primer análisis del estudio anterior, realizado en 183 niños a los dos años de suspender la inmunoterapia, se observó que los niños tratados presentaban significativamente menos asma, con OR 2,68 (1,3–5,7). En un ulterior análisis, realizado a los 10 años del inicio del estudio en 147 de los pacientes (Jacobsen 2007), se observó que el efecto persistía a los 7 años de finalizar el tratamiento con inmunoterapia subcutánea, presentando los pacientes tratados significativamente menos asma evaluada mediante síntomas clínicos, con OR 2,5 (1,1–5,9).

Respecto a la inmunoterapia sublingual, en un pequeño estudio doble ciego controlado con placebo de inmunoterapia con polen de *Parietaria* (Pajno 2004) se observó que en el grupo tratado con inmunoterapia sublingual durante 24 meses no se incrementaba la hiperreactividad bronquial estacional. Otro estudio (Novembre 2004) abierto con inmunoterapia sublingual en 113 niños (5-14 años) con rinoconjuntivitis polínica sin asma, apreció que, a los tres años, el riesgo de desarrollar asma fue 3,8 veces mayor (IC 95% 1,5-10) en el grupo control (18/45 frente a 8/44). También en un estudio abierto (Marogna 2008) en 216 niños con rinoconjuntivitis (con o sin asma intermitente) se aleatorizaron para recibir tratamiento farmacológico estándar o éste más inmunoterapia sublingual durante 3 años; observando los autores como a los 3 años aparecía una mayor incidencia de asma intermitente y persistente leve en el grupo control (OR 5.54; 95%CI, 2.74 –11.19), así como una disminución del porcentaje de pacientes con metacolina positiva (OR 0.24; 95%CI, 0.12– 0.47).

## **8. Rinitis y asma concomitantes**

### **8.1.1. ¿Cómo influye la rinitis en el asma concomitante?**

Los catarros virales son la principal causa de exacerbaciones en asma. En el caso de la rinitis alérgica, cuando el paciente presenta ambos procesos, la rinitis constituye un factor de riesgo para la

gravedad del asma. Estudios de costes indican que un inadecuado tratamiento de la rinitis en asmáticos puede contribuir hacia un incremento en las exacerbaciones de asma y un pobre control de los síntomas, mientras que un adecuado tratamiento de la rinitis mejora el asma asociada.

El asma es más grave y de control más difícil cuando existe una afectación nasosinusal extensa (Cruz 2007) ( De Groot 2012). El tipo de rinitis se correlaciona con diferentes fenotipos de asma, según un estudio (Eriksson 2011) donde se valoró como aquellos sujetos con asma y con rinitis crónica o con rinosinusitis crónica, tenían más síntomas de asma y bronquitis que los que no tenían rinitis ( $p < 0,001$ ). La rinitis alérgica, rinitis crónica y rinosinusitis crónica se asociaron a diferentes patrones de riesgo y expresión de síntomas de asma, y de hecho la diferente comorbilidad nasal puede reflejar diferentes fenotipos de asma.

### **8.1.2. A mayor gravedad de la rinitis, mayor gravedad del asma**

Es frecuente que exista un paralelismo entre la gravedad del asma y de la rinitis. En estudios transversales se encuentra relación entre el score de síntomas nasales y los síntomas de asma (Koga 2007) (Magnan 2008). En el estudio AIR, donde se incluyeron 5.616 asmáticos mayores de 18 años, se observó una correlación entre la gravedad del asma y la rinitis ( $p < 0,0001$ ) y la comorbilidad con rinitis se asoció a un mayor número de exacerbaciones del asma ( $p < 0,001$ ) (Castillo JA).

### **8.1.3. A mayor gravedad de la rinitis, peor control del asma**

La rinitis se considera un factor de riesgo, no solo para el desarrollo, sino para el control del asma. La falta de control en asma grave se asoció a la gravedad de la rinitis en un estudio prospectivo de cohortes de 557 pacientes con asma grave (15% sin rinitis, 54% rinitis leve, 31% rinitis moderada/grave), donde se valoró a lo largo de un año las visitas a urgencias, el uso de corticoides en asma y rinitis, la función respiratoria y la calidad de vida de los pacientes. Los pacientes con rinitis moderada-grave presentaron un peor control del asma y más exacerbaciones de asma (Ponte 2008), con un incremento de visitas a urgencias. Mediante cuestionarios estandarizados se obtuvo una correlación entre la gravedad de la rinitis y la del asma.

El impacto de la rinitis en el control y la calidad de vida relacionada con el asma también se valoró en un estudio observacional transversal, en 1173 pacientes. La rinitis (alérgica y no alérgica) se asoció a un riesgo incrementado de asma no controlada ( $ACQ > 1.5$ ) y a un modesto pero significativo impacto negativo sobre la calidad de vida (mAQLQ) (Vandenplas 2010).

#### **8.1.4. Más consumo de recursos sanitarios en asma con rinitis**

En el estudio de Price *et al* (Price 2005), se observó que los pacientes que padecen asma y rinitis alérgica sufren más hospitalizaciones al año y utilizan más los fármacos de rescate para el asma, que los pacientes con asma que no padecen simultáneamente rinitis. Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes donde se analizaron los datos de 27.303 pacientes adolescentes o adultos (de 16 a 55 años de edad) con asma que habían acudido en una o más ocasiones a una consulta de medicina general en relación con el asma en el Reino Unido. Durante los 12 meses del período de seguimiento, la probabilidad de ingresar en el hospital de los pacientes con rinitis alérgica documentada fue significativamente superior que la de los pacientes sólo con asma ( $p=0,0058$ ). En concreto, fue necesario hospitalizar al 0,76% de los pacientes que padecían las dos patologías y al 0,45% de los que padecían solo asma. En un análisis multivariante se demostró que esta diferencia representaba una razón de probabilidades de 1,52 (IC del 95% 1,03–2,24), lo que indica que la presencia simultánea de rinitis alérgica aumenta en un 50% las posibilidades de ser hospitalizado por asma.

En el mismo estudio retrospectivo de cohortes se evidenció que, durante los 12 meses del período de seguimiento, la cifra de prescripción de agonistas *beta*2 de acción corta fue significativamente superior en los pacientes con rinitis alérgica que en los que padecían sólo asma ( $p < 0,0001$ ). El número medio de estas prescripciones para los pacientes asmáticos con rinitis alérgica fue de 3,15 al año, y de 2,71 en los pacientes solo con asma. En el análisis multivariante se observó que un diagnóstico concomitante de rinitis alérgica era un factor de predicción significativo de mayores gastos anuales en medicamentos para el asma ( $p=0,0001$ ).

### **8.1.5. Tratar la rinitis alérgica en pacientes con asma reduce la utilización de recursos sanitarios relacionados con el asma**

Un adecuado tratamiento de la rinitis alérgica en asmáticos ha demostrado que mejora los síntomas de asma y que reduce las hospitalizaciones debidas a esta enfermedad. Se ha especulado con que el tratamiento efectivo de la enfermedad nasal podría afectar a la inflamación de la vía respiratoria baja al decrecer la inflamación sistémica eosinofílica.

Un estudio retrospectivo de cohortes (Crystal-Peters J 2002) de 4944 asmáticos (12-60 años) estudió el impacto de la prescripción de medicamentos para la rinitis en pacientes con asma (3597), en relación con aquellos en los que no se trató (1357). Se consideraba que la rinitis estaba tratada cuando el paciente tenía prescrito un corticoide nasal o un antihistamínico, y se valoraron las hospitalizaciones y visitas a urgencias desde un mes posterior a la prescripción. Los pacientes tratados redujeron significativamente tanto las hospitalizaciones como las visitas a urgencia ( $p < 0.01$  para ambos). Las hospitalizaciones por asma disminuyeron de 2.3 a 0.9 (61% de descenso), y la incidencia de dos o más visitas a urgencias lo hicieron de 1.3 a 0.6 por paciente (54% de reducción) durante el año de estudio.

En un estudio de tipo caso-control, los pacientes con rinitis alérgica y asma que recibían corticoides intranasales tenían un riesgo significativamente menor de hospitalización y tratamiento en urgencias por asma, en comparación a los que recibían antihistamínicos de segunda generación. Además, el tratamiento con ambas medicaciones se asociaba a una reducción aún más acusada del riesgo (Corren 2004).

## **9. Importancia del diagnóstico conjunto en la relación rinitis-asma**

En rinitis alérgica persistente y moderada/grave, es preciso investigar la presencia de asma concomitante (Bousquet 2008). En todo asma persistente, casi siempre acompañado de rinitis, habrá que establecer la intensidad y frecuencia de la misma, siguiendo la clasificación ARIA modificada por Valero *et al.* (Valero 2007) (figura 1).

	<b>Intermitente</b> ≤ 4 semanas de duración o ≤ 4 días/semana	<b>Persistente</b> > 4 semanas y > 4 días por semana
<b>Leve</b>	Ningún ítem afectado: <b>Sueño, actividad laboral o escolar, actividades de ocio, síntomas molestos</b>	Ningún ítem afectado
<b>Moderada</b>	1-3 ítems afectados	1-3 ítems afectados
<b>Grave</b>	4 ítems afectados	4 ítems afectados

*Figura 1: clasificación de la rinitis alérgica*

El diagnóstico alergológico permite identificar y evitar aquellos factores de riesgo que actúan como desencadenantes de rinitis y de asma en un mismo paciente. Con ello no solo se actúa corrigiendo la sintomatología actual, sino también se evitan las exacerbaciones futuras. La identificación de los aeroalérgenos relevantes se puede realizar mediante técnicas de prick, determinación de IgE específica o con la provocación específica con alérgenos (por vía nasal o bronquial). La importancia de hacer un diagnóstico etiológico permitirá implementar medidas de evitación, valorar la composición de la inmunoterapia y determinar en qué fechas debe realizar el paciente el tratamiento farmacológico.

## 10. Un tratamiento integral en rinitis y asma

El tratamiento adecuado de la rinitis puede mejorar algunos aspectos del asma, como la disminución de la hiperrespuesta bronquial o del número de exacerbaciones (Cruz 2007). En todo caso el tratamiento de ambas enfermedades debe ser integral, y no son efectivas intervenciones por separado, como se aprecia en los resultados de una revisión sistemática centrada en la eficacia de los corticoides intranasales en el asma, sin que se confirmara que dicha mejora fuera estadísticamente significativa (Tamarkaz 2003).

Hasta que dispongamos de una guía unificada de la enfermedad alérgica respiratoria, hay que seguir una estrategia que facilite lo que debiera ser un abordaje integral a la hora de diseñar un tratamiento

conjunto en rinitis y asma alérgicas. En todo caso, tanto en rinitis como en asma alérgica el tratamiento se basa en cuatro pilares fundamentales (GEMA 2009):

- Educación del paciente.
- Control ambiental: la intervención a nivel ambiental, mediante la alteración de los alérgenos y otros factores de exposición ambiental para modificar su capacidad antigénica han tenido resultados variables aunque, en general, poco efectivos por lo que no se recomienda su realización como intervención aislada, aunque es indudable la mejoría de los síntomas cuando se consigue reducir la exposición.
- Inmunoterapia: recomendación con nivel de evidencia A, en asma alérgica bien controlada con niveles bajos de tratamiento (escalones 2-4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante y se utilicen extractos bien estandarizados. Igual grado de recomendación para rinitis alérgica, tanto en niños como en adultos. Este tipo de tratamiento etiológico es eficaz en rinitis y asma, y se considera que es costoefectivo para reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, el umbral de reactividad ante el alérgeno responsable y mejorar la calidad de vida del paciente. Suele ser un tratamiento seguro cuando se administra con las indicaciones y precauciones necesarias, tanto para la vía subcutánea como sublingual. En rinitis reduce el desarrollo de asma y frena la aparición de nuevas sensibilizaciones (Novembre 2004) (Penagos 2008).
- Tratamiento farmacológico: se debe tratar la rinitis y el asma según su gravedad y grado de control, con los fármacos más adecuados según la guías de rinitis y de asma. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son eficaces en la asociación rinitis-asma, y están especialmente recomendados si no se desean corticoides inhalados o nasales (Brozek 2010); se consideran fármacos seguros y con buena adherencia al ser de administración oral, útiles para un tratamiento integral de toda la vía respiratoria.

## 11. Tratamiento de la rinitis alérgica

La guía ARIA recomienda seguir un tratamiento escalonado, según estemos ante una rinitis alérgica intermitente/persistente o leve/moderada/grave (figura 2):

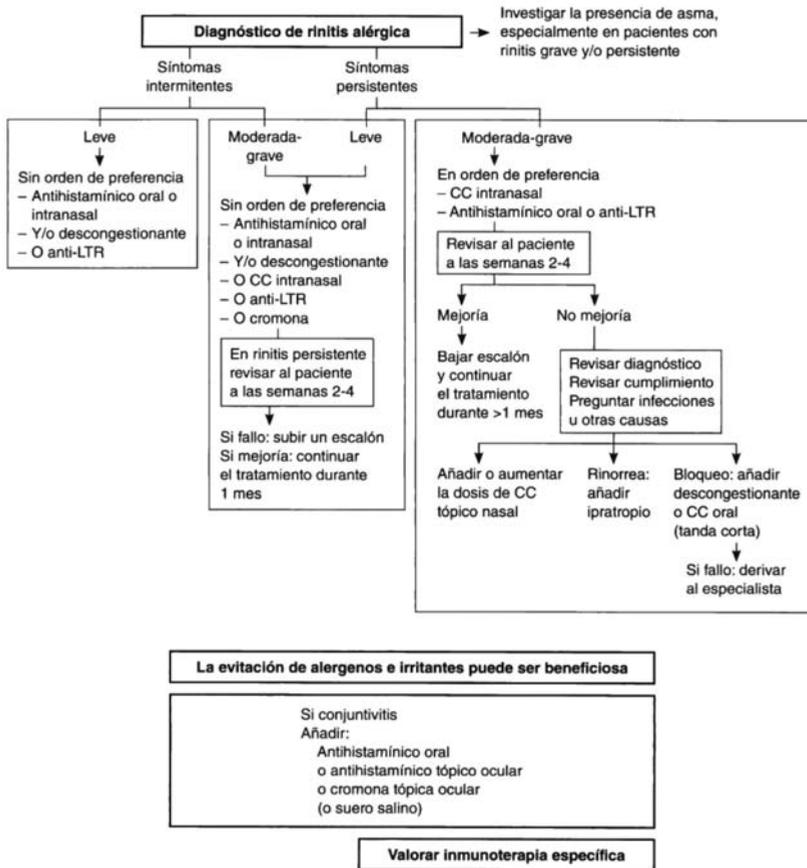


Figura 2: Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica

Las directrices ARIA han sido recientemente revisadas (Brozek 2010) a la luz de los resultados más recientes, con el objetivo de desarrollar sistemáticamente recomendaciones explícitas, que no dejen lugar a dudas y que sean prácticas para el tratamiento de la rinitis alérgica en función de los mejores resultados actuales, utilizando la estrategia GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation; clasificación de la

valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones), cuyo objetivo es clasificar la calidad de las evidencias y la fuerza de las recomendaciones.

### **11.1. Antihistamínicos orales de segunda generación**

Los antihistamínicos de segunda generación (o de nueva generación) también denominados “no sedantes”, son más eficaces y seguros en relación a los antihistamínicos de primera generación, que poseen una relación eficacia/seguridad más desfavorable (figura 3). La nueva revisión ARIA establece que los antihistamínicos orales de nueva generación tienen una recomendación fuerte para la rinitis alérgica, pero no deberían ser usados para la prevención del asma. En niños con rinitis intermitente o persistente sugieren el uso de los antihistamínicos orales de nueva generación preferentemente a los antihistamínicos intranasales (recomendación condicional).

Los antihistamínicos H1 de primera generación no son rentables debido a los costes de la sedación asociada, con alteraciones cognitivas además de efecto anticolinérgico (sequedad de mucosas, retención urinaria, estreñimiento, impotencia), alfaadrenérgicos (hipotensión), serotoninérgicos (aumento de peso) o dopaminérgicos (sedación, discinesia, tinnitus). Sólo deben prescribirse antihistamínicos de segunda generación seguros, debido a su favorable relación eficacia/seguridad, con una duración más larga de la acción. Esta revisión apoya con fuerza el uso de antihistamínicos H1orales de nueva generación que no producen sedación ni interaccionan con el citocromo P450.

Los antihistamínicos orales de segunda generación de toma única diaria son útiles para el prurito, la rinorrea y los estornudos, cuando éstos son los síntomas predominantes. Se aconseja el uso continuo en contraposición al régimen a demanda. El efecto de los antihistamínicos de segunda generación es algo más lento que el de los de primera generación aunque el efecto sobre síntomas nasales y oculares suele manifestarse desde 1 hora de la administración, y a diferencia de los antihistamínicos más antiguos, tienen una vida media mayor, que se prolonga durante 24 horas (única toma/día). No atraviesan la barrera hematoencefálica y son más selectivos, a la vez que no producen taquifilaxia. En la mayoría, además del efecto antihistamínico se ha apreciado actividad antiinflamatoria in vitro.

## Clasificación química de ATH orales de 2ª generación

- Fenotiacinas
  - Mequitazina
- Piperacinas
  - Cetirizina\*
  - Levocetirizina\*
- Piperidinas
  - Desloratadina\*
  - Ebastina
  - Fexofenadina\*
  - Loratadina
  - Mizolastina
  - Rupatadina
  - Bilastina\*

\* sin metabolismo a través de isoenzimas del citocromo P450

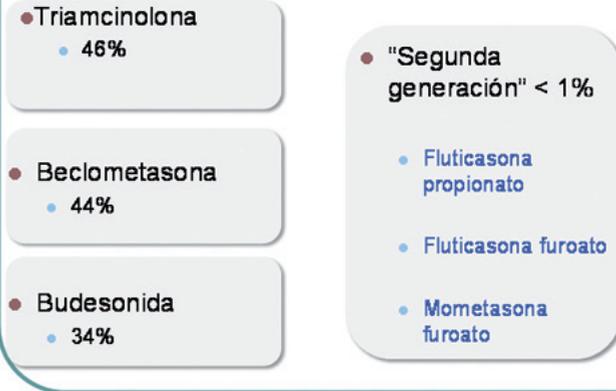
Figura 3: Antihistamínicos orales de segunda generación

### 11.2. Corticoides intranasales

Son más eficaces que los antihistamínicos para todos los síntomas de la rinitis, incluida la obstrucción nasal, si bien por su mecanismo de acción tienen un inicio de efecto más lento. Son el tratamiento de elección en la rinitis alérgica persistente moderada/grave, y tienen una recomendación condicional por encima de antihistamínicos en rinitis estacional y persistente. Si bien no se recomiendan para el tratamiento exclusivo del asma, pueden utilizarse en la asociación rinitis/asma.

Los estudios de seguridad realizados indican que estos fármacos son seguros a largo plazo, siempre que se utilicen a las dosis recomendadas, y se elijan aquellos corticoides intranasales con baja biodisponibilidad (figura 4).

## Clasificación de corticoides intranasales



\* según biodisponibilidad sistémica

Figura 4: Clasificación de los corticoides intranasales según su biodisponibilidad sistémica.

## 12. Resumen de la relación rinitis-asma alérgicas

A la vista de todo lo aquí expuesto, resulta lógico asumir tres de las recomendaciones capitales recogidas en el documento ARIA: Los pacientes con rinitis persistente deben ser evaluados sobre la presencia de asma. Los pacientes con asma persistente deben ser evaluados sobre la presencia de rinitis. Una estrategia terapéutica adecuada debe combinar el manejo de las vías respiratorias superiores e inferiores en términos de eficacia y seguridad.

## Bibliografía

- 1) BOUSQUET, J., *et al.* (2001). «Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108 (5 suppl), pp. 147-334.
- 2) BOUSQUET, J., *et al.* (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGen)», *Allergy* 63, pp. 8-160.

- 3) BRAUNSTHAL, G.J., *et al.* (2000), «Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients», *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp.2051-2057.
- 4) BRAUNSTHAL, G.J., *et al.* (2001), «Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients », *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp.858-865.
- 5) BROZEK, J.L., *et al.* (2010), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 466-476.
- 6) CANBAZ, P., *et al.* (2011), «Nasal eosinophilia can predict bronchial hyperresponsiveness in persistent rhinitis: evidence for united airways concept», *American Journal of Rhinology & Allergy* 25, pp.120-124.
- 7) CASTILLO, J.A., *et al.* (2011), «Prevalence and characteristics of rhinitis in adult asthmatic patients attending allergist, primary care and pulmonologist settings in Spain (AIR study) », *Med Clin (Barc)* 136, pp.284-289.
- 8) CIPRANDI, G., *et al.* (2008), «Impact of allergy rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters», *Allergy* 63: 255-260.
- 9) CIPRANDI, G., *et al.* (2011), «Impact of allergy rhinitis on bronchi: an 8-year follow-up study», *Am J Rhinol Allergy* 25, pp. e72-76.
- 10) CORREN, J., *et al.* (1992), «Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen», *J Allergy Clin Immunol* 89, 611-618.
- 11) CORREN, J., *et al.* (2004), «Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp.415-419.
- 12) CRUZ, A.A., *et al.* (2007), «Common Characteristics of upper and lower airway in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA<sup>2</sup>LEN», *Allergy* 62 (suppl. 84), pp.1-41.
- 13) CRYSTAL-PETERS, J., *et al.* (2002), «Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 57-62.
- 14) DE GROOT, E.P., *et al.* (2012), « Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma», *Thorax* 168, [Epub ahead of print].
- 15) ERIKSSON, J., *et al.* (2011), «Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns ok asthma», *Respir Med* 10, pp. 1611-1621.

- 16) GEMA 2009: <http://www.gemasma.com>
- 17) JACOBSEN, L., *et al.* (2007), «Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
- 18) KOGA, T., *et al.* (2007), «Impact of nasal condition on self-assessed disease control and treatment satisfaction in patients with asthma complicated by allergic rhinitis», *Allergol Int* 56, pp. 427-431.
- 19) LEYNAERT, B., *et al.* (1999), «Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey», *J Allergy Clin Immunol* 104, pp. 301-304.
- 20) LEYNAERT, B., *et al.* (2004), «Association between asthma and rhinitis according to sensitization in a population-based study», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp. 86-93.
- 21) LOERBROKS, A., *et al.* (2008), «Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever», *Ann Epidemiol* 18, pp. 283-289.
- 22) MAGNAN, A., *et al.* (2008), «Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study», *Allergy* 63, pp.292-298.
- 23) MAGNUSSON, J., *et al.* (2008), «Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy », *J Allergy Clin Immunol* 112, pp. 45-50.
- 24) MAROGNA, M., *et al.* (2008), «Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study». *Ann Allergy Asthma Immunol* 101, pp. 206–211.
- 25) MOLLER, C., *et al.* (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 251-256.
- 26) NAVARRO, A., *et al.* (2005), «Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005», *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19 Suppl 2, pp 7-13.
- 27) NOVENBRE, E., *et al.* (2004), «Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis», *J Allergy Clin Immunol* 114, pp. 851– 857.
- 28) PAJNO, G.B., *et al.* (2004), «Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness children with

Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial», *Allergy* 59, pp.:883-887.

29) PENAGOS, M., *et al.* (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», *Chest* 133, pp.599-609.

30) POLOSA, R., *et al.* (2008), «Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis», *J Allergy Clin Immunol* 121, pp.1428-1434.

31) PONTE, E.V., *et al.* (2008), « Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis», *Allergy* 63, pp.564-569.

32) PRICE, D., *et al.* (2005), « Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults », *Clin Exp Allergy* 35, pp. 282-287.

33) QUIRCE, S., *et al.* (2009), «Asthma in Alergológica-2005», *J Investig Allergol Clin Immunol* 19 Suppl 2, pp.14-20.

34) SAARINEN, U.M., *et al.* (1995), «Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old», *Lancet* 346:1065-1069.

35) SETTIPANE, R.J., *et al.* (1994), «Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students», *Allergy Proc* 15, pp. 21-25.

36) SHAABAN, R., *et al.* (2008), «Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study», *Lancet* 372, pp.1049-1057.

37) SOHN, S.W., *et al.* (2008), « Evaluation of cytokine mRNA in induced sputum from patients with allergic rhinitis: relationship to airway hyperresponsiveness», *Allergy* 63, pp. 268-73.

38) SQUILLACE, S.P., *et al.* (1997), «Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study», *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp 1760-1764.

39) TAMARKAZ, P., *et al.* (2003), «Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis», *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003570.

40) TUFVESSON, E., *et al.* (2007), « Peripheral nitric oxide is increased in rhinitic patients with asthma compared to bronchial hyperresponsiveness», *Respir Med* 101, pp. 2321-2326.

41) TUFVESSON, E., *et al.* (2007), « Cysteinyl-leukotriene levels in sputum differentiate asthma from rhinitis patients with or without bronchial hyperresponsiveness», *Clin Exp Allergy* 37, pp. 1067-1073.

- 42) VALERO, A., *et al.* (2007), «A new criterion by which to discriminate between patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items», *J Allergy Clin Immunol* 129, pp. 359– 365.
- 43) VAN DEN NIEUWENHOF, L., *et al.* (2010), «Is physician-diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma?», *Allergy* 65, pp.1049-1055.
- 44) VANDEPLAS, O., *et al.* (2010), «The impact of concomitant rinitis on asthma-related quality of life and asthma control», *Allergy* 65, pp.1290-1297.







# **CAPÍTULO VI**

## **Fenotipos y endotipos: hacia una nueva taxonomía del síndrome asma**

**Joaquín Quiralte Enriquez**

El asma bronquial es una enfermedad compleja y variable en su presentación y su evolución, con diferentes niveles de gravedad, historia natural, comorbilidades, y respuesta al tratamiento. Una definición de trabajo del asma podría ser una enfermedad crónica inflamatoria de la vía respiratoria caracterizada por síntomas variables y recurrentes (disnea, opresión, sibilancias, tos), obstrucción reversible al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial a ciertos agonistas físicos o químicos.

## 1. Una propuesta de clasificación basada en fenotipos

En 2006, Wenzel (1) propuso que los diferentes fenotipos que se expresan en los pacientes con asma son parcialmente dependientes de diferentes itinerarios clínicos y biológicos que presenta cada individuo en su modo de enfermar. Así, concluye este autor, que la etiqueta diagnóstica que denominamos asma, probablemente comprenda muchas variantes diferentes de la enfermedad con diferentes etiologías y fisiopatología. Por este motivo, cuando analizamos los diferentes estudios sobre el control genético en el asma, se ha mostrado en muchas ocasiones, que los hallazgos no son consistentes y que, a menudo, aparecen fallos en su replicación en diferentes poblaciones, especialmente cuando se han usado cohortes no seleccionadas en base a los hallazgos fenotípicos del asma.

Un fenotipo se define como el conjunto de las características observables de una enfermedad, como por ejemplo, son sus características clínicas, biológicas (fisiológicas, morfológicas y bioquímicas), y la respuesta al tratamiento. Los fenotipos de asma son habitualmente relevantes, en términos de presentación clínica, descripción de desencadenantes de la exacerbación, histopatología de la inflamación bronquial, respuesta al tratamiento, etc., pero su descripción no suele estar directamente relacionada con el proceso de enfermedad que subyace en ellos (2). Por ejemplo, un asma eosinofílico comprende entidades tan diversas como una aspergilosis broncopulmonar alérgica, un asma polínico o una enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). Cada una de ellas presenta peculiaridades fisiopatológicas que las hacen únicas en su diagnóstico, en su seguimiento, y, sobre todo en su manejo clínico y terapéutico.

La identificación de los fenotipos en el asma se realiza por dos vías diferentes: 1) por la definición *a priori* del fenotipo basado en sus características clínicas de los sujetos con asma y 2) a través de la realización de estudios histopatológicos (biopsia, esputo inducido). En ambos casos, la predefinición de los grupos o unas técnicas extremadamente complejas que no pueden realizarse en el día a día de una Unidad de Asma, sesgan o dificultan (respectivamente) la aplicación de estos datos. En este sentido, Moore et al (3) han usado la metodología del análisis de cluster en una cohorte de pacientes con asma grave para intentar identificar de una forma no supervisada ni predefinida los diferentes subgrupos de pacientes asmáticos y evaluar el rango de heterogeneidad fenotípica. Se han identificado 5 *clusters* diferentes de asmáticos que difieren en cuanto a la función pulmonar, la edad de comienzo del asma, la atopia, el sexo, los síntomas, el uso de medicación y de recursos sanitarios (Tabla 1).

Cluster	Caracterización clínica y biológica
Tipo 1	15 % de los sujetos Mujeres, con un comienzo del asma alérgico en la infancia y con función pulmonar normal 40 % no reciben medicación de control 70 % no consumen recursos hospitalarios 40 % uso diario de SABA relacionado con ejercicio
Tipo 2	40 % de los sujetos 2/3 mujeres, con un comienzo del asma alérgico en la infancia y el 65 % tienen un FEV1 prebroncodilatador normal 75 % usa medicación de control (hasta en un 30 % de casos >3 medicamentos) 60 % no consumen recursos hospitalarios
Tipo 3	8 % de los sujetos Mujeres > 50 años, con un comienzo de asma en la edad adulta y probablemente no atópico IMC>30 en 60 % de casos 70 % tienen un FEV1 prebroncodilatador disminuido, a pesar de la corta evolución del asma Incremento en el uso de recursos hospitalarios Incremento de rinosinusitis crónica

Tipo 4	<p>20 %  Hombre=mujer, con asma grave alérgico que suele comenzar en la edad infantil  FEV1 &lt; 60 %, con test de broncodilatador positivo en el 40 % de los caso  70 % usan &gt; 3 medicamentos para controlar el asma  50 % precisan &gt; 3 ciclos/año de glucocorticoides  25 % han precisado medidas intensivas en al menos 1 episodio  Episodios de neumonía previos</p>
Tipo 5	<p>20 %  Hombre=mujer, con asma grave no alérgico que suele comenzar en la edad adulta  FEV1 = 40 % con test de broncodilatador negativo en &gt;90 % de los casos  70 % usan &gt; 3 medicamentos para controlar el asma  50 % precisan &gt; 3 ciclos/año de glucocorticoides  25 % han precisado medidas intensivas en al menos 1 episodio  Episodios de neumonía previos  Incremento de rinosinusitis crónica</p>

*Tabla 1. Las características de los 5 fenotipos asmáticos de Moore et al.*

La función pulmonar es una importante variable que determina la gravedad en cada uno de los fenotipos de asma. En este estudio, la reversibilidad del FEV1 tras la broncodilatación es la medida que mejor diferencia los *clusters* más leves de los más graves.

La edad de comienzo y la atopia son variables que generalmente se interrelacionan. Una edad de comienzo precoz del asma se suele asociar a un fenotipo alérgico. El asma de debut en la edad adulta tiende a ser con más frecuencia no atópico. Sin embargo, el tiempo de evolución del asma parece ser uno de los factores que más se relacionan con el deterioro de la función pulmonar independientemente del estatus alérgico que presenta el individuo.

En ciertos *clusters* de asmáticos, la sintomatología persistente del asma y la notable reducción de la calidad de vida que presentan, puede estar también relacionada por la coexistencia con obesidad. La interacción entre asma y obesidad es muy compleja. La obesidad puede estar asociada con reducciones significativas en FEV1 y FVC con una ratio FEV1/FVC relativamente bien preservada, y en muchos casos se detecta un exceso de sintomatología que no se correlaciona con la función pulmonar que tiene este subgrupo de asmáticos: que generalmente son en mujeres, que presentan asma

en la edad adulta, obesas, con tendencia a las exacerbaciones y al uso de glucocorticoides sistémicos.

El uso de recursos hospitalarios es inversamente proporcional al nivel de función pulmonar. Es posible, por tanto, que el descenso en la función pulmonar predisponga a una elevada tasa de exacerbaciones y que aumente la probabilidad de la hospitalización. Otro rasgo característico en estos subgrupos de función pulmonar reducida es la tendencia a padecer neumonía, posiblemente relacionada con la alta exposición a glucocorticoides que tienen.

En conclusión, los estudios que definen los *clusters* o fenotipos de asma nos indican la importancia que la heterogeneidad clínica en el asma, y sobre todo sugiere diferentes itinerarios fisiopatológicos que deben ser claves en el futuro para redefinir una clasificación del asma más racional, en el paciente y más aplicable a la práctica clínica diaria.

## 2. El endotipo en el síndrome asma

Por todo ello, en el año 2011, un consenso de expertos introdujo el término endotipo para definir esta realidad y dar respuesta a la extrema heterogeneidad clínica que podemos reconocer en el síndrome asma.

Se puede definir un endotipo como un subtipo del síndrome asma, que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico diferente, en ocasiones único, y que, al menos, se encuentra parcialmente definido. Los endotipos son, por lo tanto una forma diferente de clasificación de los fenotipos, y describe entidades nosológicas, con una etiología definida y/o un mecanismo fisiopatológico consistente. La reclasificación del asma en endotipos, a pesar de que se encuentra en sus momentos iniciales, permitirá la identificación de nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores que estén en consonancia con los criterios diagnósticos y pronósticos que hemos usado para su definición; predecirá la respuesta al tratamiento y facilitará la toma de las mejores decisiones en el manejo de estos pacientes.

Así, las características fenotípicas representan observaciones de las dimensiones clínicas del asma, mientras que un endotipo de asma representaría a una enfermedad con un mecanismo común, coherente y reconocible.

## 2.1. Definiendo los endotipos en el asma

Hasta el momento actual, los endotipos de asma no han sido adecuadamente caracterizados. Lotvall et al sugiere la identificación mínima de 7 parámetros que nos permitirán identificar a un determinado endotipo de asma. Estos parámetros son: las características clínicas, los marcadores biológicos, la fisiología pulmonar, la genética, la histopatología, la epidemiología y la respuesta al tratamiento.

## 2.2. Algunos endotipos propuestos

Se han propuesto inicialmente varios endotipos de asma:

El primero de ellos es la EREA. Esta entidad se incluye en un subgrupo de asma bronquial que se conoce desde hace más 8 décadas. Tiene una presentación clínica diferente, aparece casi siempre en la edad adulta y a menudo después de la ingestión de un medicamento anti inflamatorio no esteroideo (AINE). Después de la ingestión del AINE, se produce una obstrucción moderada/ grave y prolongada de las vías respiratorias, y esta característica de la EREA se acompaña típicamente de rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal, eosinofilia en sangre periférica y una elevación basal y tras la exposición controlada con un AINE de los leucotrienos urinarios. La susceptibilidad para el desarrollo de EREA parece radicar en alteraciones uni o polifocales en las rutas de degradación del ácido araquidónico. Posiblemente existen diferentes grados de control genético en esta ruta metabólica que contribuyen de forma variable a la expresión de la enfermedad. Por último, los antagonistas del receptor de cisteinileucotrienos tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas de la EREA.

El segundo endotipo propuesto es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), que es una reacción de hipersensibilidad bien caracterizada a la colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus fumigatus*. La ABPA se caracteriza por aparecer en

un subgrupo de pacientes asmáticos con enfermedad más grave. Este endotipo de asma se caracteriza por un patrón inflamatorio bronquial mixto, neutrofílico y eosinofílico, con aumento de IgE e IgG específicas para el hongo, obstrucción bronquial episódica e impactación mucosa con el desarrollo de bronquiectasias y obstrucción fija del flujo aéreo. La ABPA podría considerarse una complicación del endotipo de asma alérgico, o de la fibrosis quística. Es importante reconocer clínicamente el endotipo ABPA porque se asocia con enfermedad grave, exacerbaciones recurrentes, y daño pulmonar progresivo, aunque puede responder a los glucocorticoides sistémicos, los agentes antifúngicos y el anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab.

El asma alérgica es una forma clásica de asma persistente que típicamente tiene un inicio en la infancia y se acompaña en la inmensa mayoría de los casos de rinitis de intensidad variable y de sensibilización a diferentes aeroalérgenos. La eosinofilia en las vías respiratorias aéreas es una característica común y se piensa que es un proceso inflamatorio TH2-dominante el que determina y conduce hacia esta enfermedad. La inhalación de un alérgeno específico desencadena una broncoconstricción aguda y la posterior afluencia de células inflamatorias, a menudo seguida de una respuesta asmática tardía. Este endotipo abarca un rango amplio de severidad de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. La eficacia del omalizumab en el asma alérgica severa y los estudios de los modificadores de la vía IL-4/IL-13 en este endotipo, apuntan a un papel central de la IgE y las células y citoquinas TH2. Aunque los pacientes pueden tener múltiples presentaciones clínicas y diferencias sustanciales en la severidad, y en expresión de las diferentes comorbilidades (por ejemplo, la alergia a alimentos en el síndrome polen frutas o en el síndrome ácaros-marisco), el análisis cluster multivariante apoya la existencia de este endotipo de asma (3).

Los estudios de individuos con asma de comienzo tardío en la edad adulta identifican un subgrupo distinto de pacientes con un patrón de exacerbaciones graves prevenidas con glucocorticoides sistémicos pero no con esteroides inhalados, hipereosinofilia en sangre ( $>1000/\text{mm}^3$ ) y en esputo ( $>10\%$ ) que cumplen con los criterios para un endotipo de asma. Representan aproximadamente

el 20% de los pacientes que cumplen con la definición de asma refractaria al tratamiento y rara vez se encuentran en las cohortes de pacientes con asma procedentes de poblaciones de atención primaria. Otros rasgos característicos son:

I) una menor prevalencia de atopia y II) los niveles de respuesta al broncodilatador e hiperreactividad bronquial no específica pueden ser más bajos que en el endotipo de asma alérgica.

Es muy probable, por tanto, que los mecanismos fisiopatológicos claves que determinan algunos de los endotipos de asma que hemos analizado sean diferentes. Por lo tanto, esto debe cambiar la comprensión de los procesos de enfermar desde el concepto de que el asma es un síndrome, y que consiste en varios endotipos, que presentan un mecanismo específico. Es obvio que se requerirán enfoques múltiples para identificar los mecanismos de endotipos de la enfermedad que seguramente van a incluir una inmunofenotipificación cuidadosa de las células inflamatorias, estudios de funcionalidad de las células estructurales de las vías respiratorias, la proteómica y la genómica.

Estos estudios no sólo deben describir los mecanismos detallados de un endotipo, sino que también deben descubrir biomarcadores que podrían permitirnos un diagnóstico más preciso del endotipo de asma en pacientes individuales.

### **2.3. Los endotipos y el desarrollo de nuevos fármacos**

La implicación clínica de la definición de endotipo es muy importante. En la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados de asma bronquial, los sujetos requerían para su inclusión, la existencia de un alto grado de reversibilidad con beta2 agonistas de acción corta. Obviamente, los estudios realizados de esta manera únicamente pueden establecer que en ese subgrupo de pacientes con respuesta broncodilatadora significativa, el fármaco del ensayo funciona o no funciona.

En este sentido, Lotvall et al sugiere que una de las principales necesidades no satisfechas en el asma tiene que ver con la falta de tratamientos mecanismo-específicos que sean altamente eficaces en los endotipos específicos del asma. Para alcanzar este objetivo,

los criterios de inclusión para los estudios clínicos tendrían que ser más endotipo-específicos de lo que son ahora, y quizá requieran la medición de variables diferentes de las que se han usado tradicionalmente. Sin duda, uno de los principales obstáculos para comprender las causas del asma y mejorar el tratamiento es la falta de conocimiento de los mecanismos de la enfermedad subyacente en los individuos con diferentes tipos de enfermedad. Es cada vez, más claro que el asma es un síndrome complejo, probablemente formado por un cierto número de endotipos de la enfermedad, cada uno con una fisiopatología distinta.

La reclasificación de los pacientes con asma en endotipos facilitará la investigación futura para establecer asociaciones genéticas, la identificación de biomarcadores para cada uno endotipos de enfermedad, y disponer nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos endotipo-específicos. Por lo tanto, el uso de endotipos en la investigación clínica podría identificar grupos de pacientes que se beneficiarían mucho más de tratamientos nuevos y de los ya existentes, obteniéndose una mejoría sustancial de la atención futura y personalizada del asma.

## Bibliografía

- 1) WENZEL, SE,. (2006), «Asthma: defining of the persistent adult phenotypes», *Lancet* 368, pp. 804-13.
- 2) LOTVALL, J., et al. (2011), « Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp.355-60.
- 3) MOORE, WC., et al. (2010), «Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program», *Am J Respir Crit Care Med* 181, pp. 315–323 .



# **CAPÍTULO VII**

## **Protocolos diagnósticos basados en la evidencia en asma bronquial**

**José María Vega Chicote**

El diagnóstico de asma debe plantearse ante la existencia de síntomas y signos clínicos característicos: tos, disnea, sibilancias y opresión torácica.

Frecuentemente son variables, a veces nocturnos, y pueden desencadenarse en diferentes situaciones: infecciones respiratorias víricas, exposición a alérgenos, humos o vapores, ejercicio, etc.

Los antecedentes personales o familiares de enfermedades atópicas, o de asma, y la aparición en determinadas épocas del año de manera repetida, son indicios que hay que tener en cuenta.

La exploración física puede ser normal o revelar la existencia de sibilancias diseminadas, pero estas pueden estar ausentes incluso en las crisis graves.

Aún así, ninguno de los síntomas ni de los signos es patognomónico de asma, por lo que tendremos que utilizar alguna prueba objetiva para confirmar el diagnóstico.

## 1. Función pulmonar

La alteración de la función pulmonar en el asma es la obstrucción reversible y variable del flujo aéreo, así como la respuesta aumentada a estímulos broncoconstrictores.

La **espirometría** es una prueba fisiológica que mide como una persona inhala o exhala volúmenes de aire en función del tiempo, por tanto, puede darnos información sobre flujos o volúmenes.

La realización de la espirometría debe realizarse de acuerdo con los estándares de las *European Respiratory Society/American Thoracic Society*<sup>1</sup>, que fijan las normas de calidad, requisitos técnicos, procedimientos, características y conceptos de esta exploración. Hay una serie de conceptos básicos que hay que tener en cuenta.

Capacidad vital forzada (FVC, CVF): es el volumen máximo de aire exhalado en una espiración con el máximo esfuerzo y rapidez, partiendo desde una inspiración completa.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, VEMS): es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo, de una maniobra de capacidad vital forzada.

Relación FEV1 / FVC, FEV1 % o Índice de Tiffenau: es el resultado de dividir el volumen de aire exhalado en el primer segundo por el total de la capacidad forzada.

FEF25%-75%, MMEF: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC. Es el flujo medio alcanzado en el tramo de la curva comprendido entre el 25 y 75 % de la FVC.  $(FEF25+FEF75)/2$

PEF, FEF máximo FEM, PEFR o pico flujo: Flujo máximo obtenido durante una maniobra de espiración forzada.

Deben obtenerse los datos absolutos, así como el porcentaje sobre los valores teóricos que corresponderían en función de la estatura, edad, sexo y raza del paciente.

Se considera que existe obstrucción cuando el cociente FEV1/FVC es inferior a 0.7; este límite es arbitrario y puede producir un exceso de diagnósticos de obstrucción en personas mayores<sup>2</sup>.

Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones<sup>3</sup>. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría normal o incluso con un patrón restrictivo debido al atrapamiento aéreo. La mayor parte de los asmáticos leves y moderados tienen espirometrías normales en los periodos estables.

En aquellos pacientes con curva obstructiva, el siguiente paso diagnóstico sería la realización de una prueba broncodilatadora (PBD), que consiste en administrar una dosis terapéutica de un broncodilatador de acción rápida, (cuatro inhalaciones de 100 µg de salbutamol, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora o su equivalente), repitiendo la espirometría transcurridos 15 minutos.

Una respuesta es positiva (broncodilatación significativa) si se produce un aumento del FEV1 mayor o igual al 12% y de 200 ml o más respecto al valor basal:

$(FEV1 \text{ post-Bd} - FEV1 \text{ pre-Bd}) / FEV1 \text{ pre-Bd} \times 100 \geq 12\%$ , y  $FEV1 \text{ post-Bd} - FEV1 \text{ pre-Bd} \geq 200 \text{ ml}$ .

Otra posibilidad de comprobar la variabilidad de la obstrucción es realizar medidas del pico de flujo que presenten diferencias superiores al 20% y de 60 l/min en valores absolutos.

Por último, la reversibilidad también puede ser detectada si se instaura un tratamiento con esteroides inhalados (1500-2000 mg/día de fluticasona) u orales (40 mg/día de prednisona) y se repite la espirometría a las 2 semanas.

De todas maneras, aunque la reversibilidad de la obstrucción bronquial es característica del asma, no está presente en todos los pacientes.

La espirometría tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad para el diagnóstico del asma, de tal manera que una espirometría obstructiva con test broncodilatador positivo apoya el diagnóstico del asma, pero, una normal no excluye el diagnóstico.

La variabilidad a lo largo del tiempo, característica del asma, se aprecia haciendo **mediciones seriadas del pico de flujo espiratorio** (PEF). El índice de variabilidad se calcula respecto a la media de PEF medido durante 2 semanas antes de tomar la medicación.

Variabilidad diaria % =  $[PEF \text{ máximo} - PEF \text{ mínimo}] \times 100 / PEF \text{ mínimo}$

Un resultado superior al 20% apoya el diagnóstico de asma. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico<sup>4</sup>. También tiene una baja sensibilidad y alta especificidad, siempre que el paciente esté bien instruido en el uso del medidor de pico de flujo y las medidas se realicen correctamente. Esta medida también puede resultar de ayuda para el control de determinados asmáticos.

En aquellos pacientes con una espirometría normal, en los que el diagnóstico de asma no se haya establecido claramente por otros métodos, puede objetivarse la existencia de una respuesta anormal de la vía aérea realizando **pruebas de provocación bronquial** con agentes broncoconstrictores. Estos son de dos tipos

fundamentales: los agonistas directos (metacolina, histamina...) que activan los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial *per se*<sup>5</sup>, y los indirectos (ejercicio, aire frío, suero salino hipertónico, adenosina, manitol...) que actúan a través de la activación de células inflamatorias, terminaciones nerviosas o ambas. Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides<sup>6</sup>. También se podría considerar incluida en este grupo la provocación bronquial específica con alérgeno.

En la práctica clínica la más extendida es la provocación bronquial con metacolina, cuya realización se describe exhaustivamente en las recomendaciones de la *American Thoracic Society (ATS)*<sup>7</sup>, donde también se recogen las contraindicaciones a la prueba.

Esta prueba es muy sensible pero poco específica por lo que un resultado negativo tiene un gran valor predictivo pero un resultado positivo no afirma la presencia de enfermedad<sup>8</sup>. Se ha demostrado presencia de hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis, EPOC, infecciones respiratorias frecuentes, fibrosis quística, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, e incluso en sujetos sanos.

Últimamente se están realizando múltiples estudios con manitol ya que necesita menos instalaciones y una mayor facilidad al poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco<sup>9</sup>.

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV1 con respecto al valor postdiluyente.

Siempre tendremos que tener en cuenta que ninguna de las pruebas funcionales respiratorias ni las broncodinámicas son patognomónicas por la existencia de falsos positivos y negativos.

## 2. Fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO)

La fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas.

En el aparato respiratorio el óxido nítrico regula el tono del músculo liso y los vasos sanguíneos de la vía aérea y es un inhibidor de componentes de la cascada inflamatoria, incluyendo la activación leucocitaria, su movilidad y adhesión. Participa en el control de la motilidad ciliar y posee acción anti-infecciosa. Numerosos estudios han contribuido hasta la fecha a crear modelos para medir, validar y caracterizar al NO como un marcador de la inflamación bronquial. El procedimiento de determinación ha sido publicado de forma conjunta por la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) en el año 2005; se deben efectuar las mediciones de FeNO a 50 mL/seg; estas se expresan en partes por billón (ppb) que equivale a nanolitros por litro (nL/L)<sup>10</sup>. El límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb<sup>11</sup>.

En los pacientes con tos, disnea y sibilancias, un valor de FeNO elevado apoya el diagnóstico de asma, aunque no es patognomónico, pero un valor bajo no lo excluye, especialmente en personas no atópicas<sup>12</sup>.

Hay otras enfermedades distintas del asma que cursan con niveles elevados de FeNO; además, la inflamación eosinofílica no está presente en todos los asmáticos y, por otro lado, en los fumadores o en los que han sido tratados con corticosteroides, la prueba puede dar resultados falsamente negativos.

En algunos estudios, valores de FeNO elevados han mostrado ser más sensibles y específicos que el pico espiratorio de flujo (PEF) o la espirometría<sup>13</sup>, y similares a las pruebas de provocación bronquial<sup>14</sup>. También en niños de 3 a 8 años se ha revelado mejor que las pruebas de función pulmonar para discriminar a los sanos de los asmáticos (sensibilidad 86%, especificidad 92%)<sup>15</sup>.

A pesar de ello, el FeNO es mucho más importante por su capacidad de identificar la posibilidad de respuesta al tratamiento con corticosteroides que por su precisión para diagnosticar el asma<sup>16</sup>.

No se debe usar el FeNO aisladamente como un test diagnóstico del asma, ya que los niveles FeNO pueden estar también elevados en otras enfermedades respiratorias como la bronquitis eosinofílica y la EPOC. Sin embargo, las mediciones de FeNO pueden resultar de utilidad en la práctica clínica en un grupo de pacientes con asma

leve y función respiratoria dentro de la normalidad, ya que son el reflejo de la actividad inflamatoria subyacente.

### 3. Diagnóstico etiológico

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y debería realizarse en todo paciente asmático con síntomas persistentes.

Es un aspecto muy importante, a menudo olvidado en las guías de tratamiento del asma, porque hay un porcentaje importante de enfermos con asma que tienen un origen conocido de la misma; paradigmático es el asma ocupacional, o la alergia a sustancias fácilmente evitables (alérgenos de mascotas). En estos casos, es imprescindible para un correcto tratamiento identificar la causa y evitarla, sin ello será imposible realizar una correcta actuación médica.

#### Anamnesis dirigida:

Es preciso valorar si la clínica es perenne o estacional, conocer los meses en que los síntomas son más intensos, si se produce un empeoramiento en el interior del domicilio o el paciente está peor al aire libre, la influencia de la inhalación de polvo o productos irritantes durante la limpieza, el contacto habitual o esporádico con perros, gatos u otros animales y su influencia en la clínica del enfermo, la aparición de crisis en el interior de sótanos o bodegas, la relación de su enfermedad con el ambiente laboral, etc.<sup>17</sup>.

El grado de exposición a alérgenos domésticos y vivir en casas húmedas en individuos sensibilizados está asociado con la gravedad del asma<sup>18,19</sup>.

#### Estudios “in vivo”:

*Pruebas cutáneas:* La realización de pruebas cutáneas de punción epidérmica o prick es el método diagnóstico de elección<sup>20</sup>. La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica<sup>21</sup>. Tienen un alto valor predictivo y muestran una buena correlación con otras

pruebas diagnósticas *in vitro* o de provocación. Para su correcta interpretación es necesario conocer las variables que afectan tanto a sus resultados (fármacos, edad, variaciones estacionales, dermatografismo, etc.) como a su valoración (reactividad cruzada entre alérgenos, panalérgenos, etc.)<sup>22</sup>. Es la técnica más sensible para demostrar la existencia de sensibilización alérgica y la más eficiente para diagnosticar enfermedades alérgicas, no obstante, un resultado positivo no equivale a presencia de enfermedad<sup>23</sup>.

*Pruebas de provocación con antígeno:* Útiles en trabajos de investigación, a veces utilizadas para diagnóstico de rutina en casos concretos (asma ocupacional, etc.). Pueden realizarse a nivel bronquial<sup>24</sup> o nasal<sup>25</sup>.

#### Estudios “*in vitro*”:

*IgE total:* Está aumentada entre los pacientes con prick tests positivos o en aquellos que se van a hacer positivos en los 5 años siguientes y disminuida entre los que son o van a ser negativos posteriormente<sup>26</sup>.

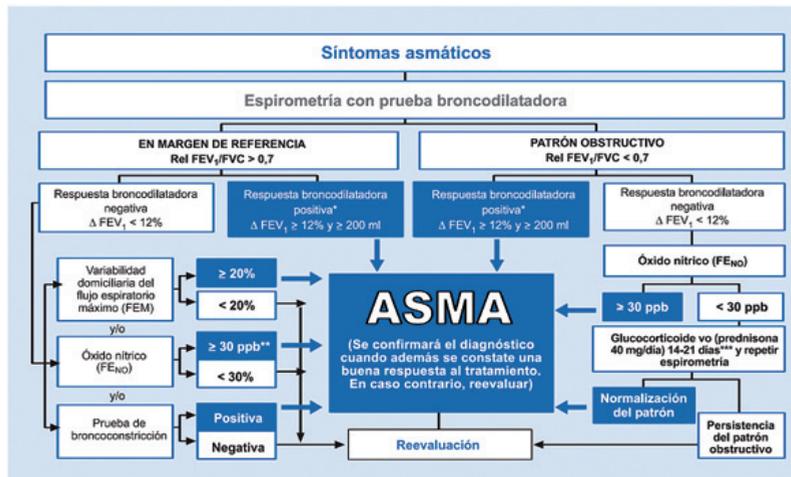
*IgE específica:* La medida de la IgE específica sérica frente a alérgenos individuales tiene el mismo significado clínico que el prick, con menor sensibilidad y mayor especificidad<sup>27</sup>. La cifra de IgE específica no guarda relación con la gravedad, pero parece que existe mayor probabilidad de que los síntomas sean persistentes con niveles elevados a lo largo del tiempo<sup>28</sup>. Esta prueba está indicada cuando es imposible la realización de pruebas cutáneas (dermatosis extensas, dermatografismo, imposibilidad de retirar tratamiento antihistamínico...), o existen dudas diagnósticas o discrepancias razonables. Debido a su coste no debe ser utilizada como prueba inicial en el diagnóstico de alergia.

Los resultados de las pruebas cutáneas o de la IgE específica circulante determinan la existencia de sensibilización a los alérgenos, pero no predicen su trascendencia clínica. También, en algunos pacientes asintomáticos se pueden encontrar resultados positivos. Por tanto, es preciso evaluar el grado de relevancia clínica de las sensibilizaciones a alérgenos encontradas.

#### 4. Recomendaciones guía GEMA<sup>29</sup>

- El diagnóstico de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección.
- Considerar el diagnóstico de asma ante una variabilidad diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción elevada de óxido nítrico exhalado (FENO) en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido.
- Considerar la provocación bronquial inespecífica para descartar el diagnóstico de asma.
- En el asma persistente se aconseja evaluar el potencial papel de los aeroalérgenos mediante valoración clínica y pruebas de prick o IgE. Es importante basar el diagnóstico en la concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas.

#### Algoritmo diagnóstico guía GEMA



#### Bibliografía

- 1) MILLER MR, et al. (2005), « Standardisation of spirometry », Eur Respir J 26, PP.319-338.
- 2) PELLEGRINO R, et al. (2005), « Interpretative strategies for lung function tests », Eur Respir J 26, PP.948-68.

- 3) KITCH BT, et al. (2004), «A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up », *Chest* 126, pp.1875-82.
- 4) BOEZEN HM, et al. (1994), «Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs », *Eur Respir J* 7, pp.1814-20.
- 5) COCKCROFT DW. (2003), « Bronchoprovocation methods: direct challenges », *Clin Rev Allergy Immunol* 24, pp.19-26.
- 6) VAN DEN BERGE M, et al. (2001), «PC20 adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp.1546-50.
- 7) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (2000), «Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999 », *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp.309-29.
- 8) COCKCROFT DW, et al. (1992), «Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students », *J Allergy Clin Immunol* 89, pp. 23-30.
- 9) ANDERSON SD, et al. (1997), «A new method for bronchialprovocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol », *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp. 758-65.
- 10) ATS/ERS (2005), «recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 », *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 912-30.
- 11) TAYLOR DR, et al. (2006), «Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation », *Thorax* 61, pp. 817-27.
- 12) DUPONT LJ, DEMEDTS MG, VARLEDEN GM. (2003), «Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma », *Chest* 123, pp.751-6.
- 13) SMITH AD, (2004), «Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests », *Am J Respir Crit Care Med* 169, pp.473-8.
- 14) BERKMAN N, (2005), «Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests », *Thorax* 60, pp. 383-8.
- 15) MALMBERG LP, et al. (2003), «Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma », *Thorax* 58, pp.494-9.

- 16) BARNES PJ, et al. (2010), «Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review », Chest 138, pp. 682-92.
- 17) MURRAY AB, MILNER RA. (1995), «The accuracy of features in the clinical history for predicting atopic sensitization to airborne allergens in children », J Allergy Clin Immunol 96, pp.588-96.
- 18) TUNNICLIFFE WS, et al. (1999), «Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity », Eur Respir J 13, pp. 654-9.
- 19) WILLIAMSON IJ, et al. (1997), «Damp housing and asthma: a case control study », Thorax 52, pp. 29-34.
- 20) NAEPP-EP3(2007), «Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ».
- 21) HEINZERLING L, et al. (2005), «Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe - a survey from GA2LEN network », Allergy 60, pp.1287-300.
- 22) OPPENHEIMER J, NELSON HS. (2006), «Skin testing », Ann Allergy Asthma Immunol 96, pp. 6-12.
- 23) TSCHOPP JM, et al. (1998), «Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults », Allergy 53, pp.608-13.
- 24) SPECTOR SL (1995), «Provocation testing in clinical practice », New York, Marcel Dekker.
- 25) BAKI A, UCAR B. (1995), «Diagnostic value of the nasal provocation test with Dermatophagoides pteronyssinus in childhood asthma », Allergy 50(9), pp.751-4.
- 26) ORYSZCZYN MP, et al. (1995), «Longitudinal observations of serum IgE and prick test response », Am J Respir Crit Care Med 151, pp. 663-8.
- 27) CHOI IS, et al. (2005), «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 42, pp. 197-202.
- 28) SIMPSON A, et al. (2005), «IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children », J Allergy Clin Immunol 116, pp.744-9.
- 29) Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)





# **CAPÍTULO VIII**

## **Bases de la terapia inhalatoria en el asma**

**José Damián López Sánchez**

## 1. Introducción

El sistema respiratorio lo constituyen una serie de conductos cuya función es dirigir el aire hacia los alvéolos, en los que finalmente tendrá lugar el intercambio gaseoso; parece lógico, y elegante, utilizar ese aire para vehiculizar medicamentos que queremos hagan efecto a ese nivel.

Esta vía se ha utilizado desde siempre, y en medicina clásica son conocidos los vahos o inhalaciones de sustancias con un presunto poder medicamentoso.

La vía inhalatoria tiene ventajas, como podrían ser: 1) Interacción directa fármaco/órgano diana, 2) rapidez de acción, 3) dosis menor, 4) ausencia de efecto de primer paso hepático; y algunos inconvenientes: 1) no es útil para todos los medicamentos, 2) precisa un mecanismo o una máquina que genere el aerosol, 3) el resultado final es muy dependiente de la técnica de inhalación, 4) la dosis realmente inhalada es difícil de calcular, y 5) esta no coincide al 100% con la liberada por el dispositivo.

## 2. Conceptos sobre aerosoles

Un aerosol es una suspensión de un líquido (aerosol niebla) o un sólido particulado (aerosol humo) en un gas portador, son por definición sistemas dispersos y heterogéneos, que tienden a ser inestables.

Para el estudio de los aerosoles se utiliza el concepto de diámetro aerodinámico que es el diámetro de una esfera de densidad 1 g/cm<sup>3</sup>, que tiene la misma velocidad en el aire que la partícula en cuestión.

Las partículas del aerosol están en continuo movimiento y colisionan con las moléculas del gas, la distancia ( $\lambda$ ) entre 2 colisiones sucesivas de una partícula se estima como de 0.7  $\mu\text{m}$ .

La relación entre una partícula, y el medio que la contiene está definida por el nº de Knudsen (Kn),  $K_n = \frac{2\lambda}{d_p}$   $d_p$  = diámetro de la partícula.

El nº de Knudsen orienta sobre movimiento de las partículas, si es mayor de 10, las partículas serán mucho más pequeñas que las del gas, las colisiones no tendrán gran trascendencia, y el movimiento será aleatorio o browniano, si es menor de 0.1 las partículas tenderán a depositarse por sedimentación. El aerosol ideal tendría un nº de Knudsen menor de 0.1 y el movimiento de las partículas tendería a ser laminar.

El tamaño de partícula es una de las características definitorias de un aerosol, pero su comportamiento está también muy influido por la fuerza de gravedad, y por la interacción con las moléculas del gas suspensor.

La velocidad máxima de desplazamiento de una partícula será dependiente de la gravedad ( $g$ ), diámetro ( $D_p$ ), densidad de la partícula ( $\rho_p$ ), densidad del aire ( $\rho_a$ ), y de la viscosidad del gas ( $\eta$ )

$$V_m = g \frac{D_p^2 (\rho_p - \rho_a)}{18\eta}$$

La velocidad de una partícula será máxima cuando la resistencia que ofrece la viscosidad del aire sea de la misma intensidad pero contraria a la de la gravedad. La probabilidad de que una partícula se deposite por gravedad dependerá del tamaño aerodinámico, y del tiempo de permanencia en la vía aérea. Las partículas mayores de 0.1  $\mu m$  que alcanzan la vía periférica donde el tiempo de permanencia es largo, y el flujo lento se depositarían por sedimentación.

La inercia define la tendencia de la partícula a no cambiar de dirección ni de velocidad, se relaciona con la masa, y la velocidad, y si estas son suficientemente importantes la partícula impactará contra la pared de la vía aérea, y posiblemente quede retenida.

Esto se expresa por el nº de Stokes (StK)  $StK = \rho_p D_p^2 \frac{V}{18\eta} D_T$

Los factores que más influyen son la velocidad, y el diámetro; con un  $n^\circ$  de Stokes alto la partícula tiende a impactar, cuando es bajo se deposita por sedimentación, o tiende a un comportamiento browniano.

La impactación es un importante mecanismo de depósito para partículas de diámetro superior a  $2 \mu\text{m}$ , y ocurre durante la inspiración, y la espiración, y tanto en las vías intratorácicas centrales, como en extratorácicas, aumenta si lo hace la velocidad por un estrechamiento de la vía.

El movimiento browniano es aleatorio, y afecta sobre todo a partículas de menos de  $1 \mu\text{m}$ , se debe a los choques de las moléculas del gas con las partículas en él suspendidas. Este movimiento conduce al contacto, y depósito de la partícula en la superficie de la vía, a través de la que se difunden posteriormente. La cantidad de partículas que se depositan por impactación en vías aéreas grandes es proporcional a su tamaño, y velocidad; al contrario en la vía aérea distal, la proporción de partículas que se depositan por sedimentación depende igualmente de su tamaño, pero es inversamente proporcional a la velocidad de movimiento. Las partículas de menos de  $0.5 \mu\text{m}$  de diámetro se desplazan muy poco y tienen menos probabilidad de contactar con las paredes del conducto siendo su eficiencia de depósito muy baja.

Esto se ve interferido si el flujo no es laminar sino turbulento, cosa que ocurre en muchas situaciones fisiológicas, y más aún en patológicas. La carga eléctrica de la partícula también es relevante a la hora de su depósito en el tracto respiratorio. Las membranas respiratorias no están cargadas pero son conductoras, una partícula cargada induce una carga de polaridad opuesta en la pared de la vía, que facilita su atracción, y secundariamente su depósito. Este mecanismo afecta a partículas de  $0.1$  a  $1 \mu\text{m}$ .

### 3. Connotaciones anatómicas

A los efectos que nos interesan podemos dividir el aparato respiratorio en 3 zonas:

- Aparato respiratorio superior.- Fundamentalmente actúa como filtro, reteniendo partículas grandes
- Región tráqueo-bronquial.- La pared bronquial está cubierta de moco, que es propulsado hacia la faringe en donde se deglute, el depósito de las partículas no es uniforme sino que ocurre sobre todo en zonas de bifurcación, y se da tanto en inspiración, como en espiración.
- Región alveolar.- El movimiento del aire a este nivel es mínimo, y el depósito depende mucho del tiempo de permanencia de las partículas, el mecanismo que se incrimina es la sedimentación, y la difusión browniana.

#### 4. Comportamiento de los aerosoles en la vía aérea

Se han utilizado modelos anatómicos, y se ha concluido que las partículas  $> 2 \mu\text{m}$  se depositan en vía aérea superior, y región tráqueobronquial, y las más pequeñas, de hasta  $0.5 \mu\text{m}$  penetrarían profundamente en pulmón, el tamaño de  $0.5 \mu\text{m}$  es crítico puesto que se ha comprobado que las de tamaño inferior a ese dintel pueden ser expulsadas con el aire espirado.

En el caso del asma nos interesa que el aerosol penetre y se deposite en los bronquios de mediano, y pequeño calibre, un parámetro que conviene tener en cuenta es la capacidad higroscópica de la partícula (capacidad de captar agua) que puede hacer que conforme va penetrando en el aparato respiratorio aumente de tamaño, y se deposite con más facilidad.

##### 4.1. Retención, y aclaramiento

Una vez se ha depositado la partícula, si la zona está cubierta de moco, esta es empujada hacia el exterior mediante el batido de los cilios, la solubilidad, y la capacidad de difundirse de la partícula a través de la capa de moco es muy importante.

Si el depósito ha ocurrido en la región alveolar, en donde no hay epitelio ciliado el tiempo de permanencia será mayor, y el aclaramiento se producirá finalmente por englobamiento por macrófagos, o por disolución en los fluidos que cubren el epitelio.

## 4.2. Absorción

Ocurre a través de la mucosa que tapiza las vías respiratorias, en boca y faringe se produce tras la dilución de las partículas en la saliva, la deglución de las partículas es en la mayor parte de las ocasiones responsable de los efectos sistémicos. En los alveolos dada su gran superficie, y vascularización también puede producirse y de hecho se produce un cierto grado de absorción sistémica.

## 5. Dispositivos generadores de aerosoles

Desde antiguo se han inhalado productos vegetales por su supuesto efecto broncodilatador, en 1829 se construyó el primer generador de partículas acuosas para uso médico, y en la década de los 30 se diseñaron nebulizadores en los que el medicamento era arrastrado por un chorro de aire; en 1955 apareció el primer cartucho presurizado, tal como lo conocemos hoy, y poco después se aplicaron al tratamiento del asma, lo que supuso una verdadera revolución. En los 70 se introdujeron los inhaladores de polvo seco, y más o menos simultáneamente comenzaron a utilizarse las cámaras espaciadoras que mejoraron la usabilidad de los presurizados.

Cada tipo de dispositivo tiene unas características definitorias que han sido estudiadas por los laboratorios fabricantes y que pueden ser consultadas; en general la eficiencia (cantidad de partículas que llegan finalmente a pulmón/cantidad de partículas generadas) es baja.

### 5.1. Tipos de dispositivos

#### 5.1.1. Inhalador presurizado

Cartucho metálico presurizado (3-4 atmósferas), que contiene un propelente, en el que está suspendido el fármaco, hay una válvula dosificadora, que libera una cantidad fija de la solución, el propelente se evapora al liberarse, y las partículas abandonan el dispositivo a una velocidad elevada, el tamaño medio de partícula

generada por este tipo de dispositivo es de 2.4 a 5.5  $\mu\text{m}$ . Hay personas a las que les molesta la vaporización del propelente; es lo que se conoce como “efecto frío”.

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico cartuchos que liberan soluciones “ultrafinas”, basados en tecnología Modulite® con los que se consigue un menor tamaño de partícula (1.4-1.5 $\mu\text{m}$ ), y una menor velocidad de salida (el paciente tiene más tiempo para hacer la maniobra inspiratoria); por todo ello con este tipo de dispositivo se mejora la penetración del fármaco en vía aérea distal, y pueden conseguirse niveles de depósito pulmonar de hasta el 31%.

El propelente que se utiliza en el momento actual son hidrofluoroalcanos porque no interfieren con el ozono atmosférico. La eficiencia global de los cartuchos presurizados es del 10-20%, es importante que tras la inhalación se mantenga una apnea de 10 segundos con lo que se facilita el depósito distal. El principal problema de estos dispositivos es la necesidad de una buena coordinación entre inspiración, y disparo. Existen mecanismos que se disparan de forma automática (Autohaler®, y Easybreath®) al iniciar el paciente la inspiración, y que en parte soslayan este inconveniente.

<b>Técnica de inhalación con cartucho presurizado.</b>
0. Abrir o quitar la tapa del dispositivo
1. Agitar el cartucho (este paso no es imprescindible en Modulite)
2. Comprobar el nivel de carga – en aquellos dispositivos que porten marcador
3. hacer una espiración “relativamente” forzada = vaciar los pulmones de aire
4. Aplicarse el inhalador en la boca e iniciar una inspiración profunda de forma lenta y progresiva (la maniobra inhalatoria ideal debe durar 5 o más segundos)
5. Inmediatamente tras iniciar la inspiración pulsar el dispositivo (los cartuchos que se autodisparan lo harán al detectar flujo a su través), y seguir inhalando hasta el final
6. Aguantar la respiración (permanecer en apnea) durante 10 segundos.
7. Enjuagarse la boca con agua, para eliminar restos del medicamento y disminuir el riesgo de efectos adversos a ese nivel (candidiasis)

### 5.1.2. Espaciadores, y cámaras de inhalación

Se utilizan en combinación con aerosoles presurizados, y mejoran la eficiencia, ya que retienen partículas grandes que se depositarían en boca/faringe, mejoran la penetración del fármaco porque no se precisa coordinar el disparo/inspiración, y evitan en gran medida el “efecto frío”, son muy útiles en niños, y ancianos; cuando se inhalan varias dosis de un fármaco se aconseja hacerlo en maniobras sucesivas, no disparar varias dosis dentro de la cámara, y luego inhalarlas, sino hacerlo de una en una. Las cámaras de plástico no deben frotarse para secarlas ya que se cargan de electricidad estática, y podrían fijar luego el medicamento impidiendo su inhalación.

<b>Instrucciones para el uso de cartucho presurizado con dispositivo espaciador</b>
0 Quite la tapa del cartucho, agítelo, y conéctelo a la cámara
1 Vacíe el pecho de aire, y póngase la cámara en la boca manteniéndola horizontal
2 Dispare dentro de la cámara
3 Haga una inspiración lenta y sostenida hasta el final desde la cámara
4 Aguante la respiración, con el pecho lleno, unos 10 segundos
5 Tras retirarse la cámara de la boca - Expulse el aire
- Si el medicamento que ha inhalado es un corticoide – enjuáguese la boca con agua
- Si considera que queda medicación dentro de la cámara, y si su médico se lo ha recomendado así, puede repetir el punto 3, 4 veces, sin hacer nuevos disparos.
- Si tiene que inhalar varias dosis, haga la maniobra completa cada vez, dejando un minuto entre una, y otra – no haga varios disparos seguidos dentro de la cámara.
- Una vez haya hecho todas la maniobras de inhalación - Si el medicamento que ha tomado contiene corticoide – enjuáguese la boca con agua
- Cuando sea necesario puede lavar la cámara con agua jabonosa, y debe dejarla secar <b>sin frotar</b>

### 5.1.3. Inhaladores de polvo seco

Se incorporaron en la década de los 70, como respuesta a la dificultad de coordinar inspiración/disparo de algunas personas, el medicamento se presenta en forma de polvo micronizado, y

para funcionar correctamente todos requieren de un cierto flujo inspiratorio (30-60 L/min). El tamaño de partícula también se afecta por el flujo, a mayor flujo, menor diámetro. Existen sistemas monodosis en los que la cantidad de fármaco a inhalar está individualizada dentro del propio dispositivo, y otros multidosis en los que hay un reservorio único del que por diversos mecanismos se libera una cantidad del medicamento, que sería la dosis. Los dispositivos más utilizados en asma son: Accuhaler®, Turbuhaler®, Easyhaler®, Twisthaler®, etc. El depósito pulmonar final que se consigue con este tipo de inhaladores es similar a los de cartucho, siempre que la técnica inhalatoria sea la adecuada.

El inconveniente de este tipo de dispositivos sería que funcionan mal con flujos bajos, y son bastante sensibles a la humedad, algunos podrían inutilizarse si el paciente sopla dentro de ellos.

<b>Técnica de inhalación con aerosol de polvo seco.</b>
0 Quite la tapa, o en su caso abra el dispositivo.
1 Compruebe que quedan dosis útiles – compruebe que no se ha acabado
2 Cargue una dosis
3 Vacíe el pecho de aire
4 Póngase el dispositivo en la boca – manteniéndolo horizontal
5 Inhale de forma enérgica, hasta llenar <u>completamente</u> el pecho de aire
6 Retire el dispositivo de la boca, y aguante la respiración durante unos diez segundos, (cuente hasta 10)
- Nunca sople dentro del dispositivo, ya que puede inutilizarse si se humedece
- Tápelo, y guárdelo en lugar seco, y fuera del alcance de los niños

#### **5.1.4. Nebulizadores**

Se utilizan para generar aerosoles de partículas líquidas, que se liberan por efecto venturi al hacer circular un gas de forma turbulenta, que arrastra partículas del líquido; o mediante ultrasonidos que golpean la superficie del líquido y provocan la aparición de niebla. Los del primer tipo son los llamados “de chorro, o tipo jet”, y son los utilizados habitualmente en los servicios de urgencia de nuestros hospitales, como fuente de gas se suele utilizar la red de oxígeno medicinal del centro.

Los nebulizadores ultrasónicos generan partículas de un tamaño más controlado.

Los nebulizadores pueden ser útiles en situaciones críticas en las que el individuo es incapaz de hacer maniobras inspiratorias coordinadas o cuando está tan agotado que moviliza mínima cantidad de aire, fuera de la situación de urgencias hay trabajos que demuestran que el nebulizador no es superior al cartucho presurizado utilizado con espaciador.

## 6. Tratamiento inhalado en asma

La vía inhalatoria es eficaz, y segura, y en el momento actual es de elección para aplicar tratamiento antiasmático, excepto quizá en niños pequeños en los que como tratamiento profiláctico podría utilizarse montelukast oral.

Los medicamentos utilizados por esta vía son: broncodilatadores betaadrenérgicos, anticolinérgicos, corticosteroides, y estabilizadores del mastocito tipo cromoglicato, (ver capítulo 11. “Grupos terapéuticos empleados en el tratamiento del asma”).

### ¿Como se debe elegir el dispositivo para inhalación?.

Todos los dispositivos que se comercializan han sufrido un exhaustivo estudio previo y todos son teóricamente eficaces si se utilizan en las condiciones recomendadas.

Debemos tener en cuenta una serie de consideraciones que se especifican en la Tabla 2.

**Tabla 2. Consideraciones a tener en cuenta para la elección de un dispositivo – Dolovich et al**

Tener en cuenta.-
1. Tipos de dispositivos disponibles en el mercado para el fármaco en cuestión
2. Probabilidad de uso correcto teniendo en cuenta edad del paciente, y su situación clínica
3. Precio total y parte proporcional que pagará el paciente según criterio del SNS

4. Si un paciente utiliza varios medicamentos inhalados – lo más adecuado sería que todos se prescribiesen en el mismo tipo de dispositivo
5. Circunstancias personal/familiares/laboral/escolares del paciente. Las personas que convivan con él deberían conocer, y saber utilizar el dispositivo
6. Duración de la carga del preparado. ¿Cuántas dosis contiene?
7. Discutir con el paciente sus preferencias, y en el caso de que no coincida con nosotros explicarle porque consideramos que debería usar otro dispositivo.

La edad de paciente, y su capacidad para colaborar son criterios que dirigen la selección de un dispositivo inhalador u otro, este particular se expresa en las tablas 3, y 4.

**Tabla 3. Utilización de inhaladores/nebulizadores en la infancia. Posibilidades. (Tomado de Dolores Hdez. Fdez. de Rojas)**

Menores de 2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalador presurizado (IP) + espaciador con mascarilla</li> <li>- Nebulizador con mascarilla</li> </ul>
Niñ@s 2-4 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP + espaciador con, o sin mascarilla</li> <li>- Nebul con/sin mascarilla</li> </ul>
4-6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP + espaciador</li> <li>- IP</li> </ul>
Más de 6 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP con/sin espaciador</li> <li>- IP activados por la inspiración</li> <li>- IP de baja resistencia</li> </ul>

**Tabla 4. Administración de medicación aerosolizada en situaciones especiales. (Tomado de Dolores Hdez. Fdez. de Rojas)**

Ancianos, y pacientes con mala técnica inhalatoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP + espaciador</li> <li>- IP activado por la inspiración</li> <li>- IPolvo de baja resistencia</li> </ul>
Parálisis facial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP + espaciador con/sin máscara</li> <li>- Nebulizador con/sin máscara</li> </ul>
Demencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Individualizar (tener en cuenta la opinión del familiar)</li> </ul>
Coma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP con/sin espaciador acoplado a respirador (sincronizar con inspiración)</li> <li>- Nebulizador</li> </ul>

Miopatía severa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IP con/sin espaciador</li> <li>- IPolvo</li> <li>- IP activado con inspiración</li> <li>- IPolvo baja resistencia</li> <li>- Nebulizador</li> </ul>
Paciente laringectomizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nebulizador</li> <li>- IPolvo</li> <li>- IP con/sin adaptador</li> </ul>

*IP = inhalador presurizado*

## 7. Conclusión

La vía inhalatoria puede ser una forma adecuada de administración de medicamentos, y es de elección en patología respiratoria para aplicar fármacos con acción selectiva a ese nivel. Hay que conocer los diversos dispositivos disponibles para discriminar de forma fundada entre ellos.

Su uso requiere un continuo feed-back con el paciente, y en las revisiones es perentorio revisar la técnica inhalatoria con su dispositivo específico, el suyo, el que usa en casa; hay que ser muy insistente y recordar la técnica correcta porque pocas personas los utilizan bien. Esto podría y debería hacerse quizá no en la consulta médica, sino en la de enfermería, respecto a este tema sugiero revisar el capítulo de “Educación en Asma”.

## Bibliografía

La presente revisión se ha basado fundamentalmente en:  
 HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ DE ROJAS, D., (2005), «*Bases de la terapia inhalatoria*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., *Asma, vol. II, Clínica y Terapéutica*, Barcelona, MRA, pp 257-272.  
 CARRILLO DÍAZ, T., et al. (2007), «*Tratamiento integral del asma: educación, farmacoterapia, inmunoterapia. Nuevas líneas de tratamiento*», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo I, Majadahonda, Ergón, pp. 729-754.







# **CAPÍTULO IX**

## **La educación en el paciente asmático**

**Manuel Alcántara Villar**

## 1. Introducción

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 próximos 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 óptimamente su vida con la enfermedad”.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la educación terapéutica en el asma, permite conseguir cambios en las actitudes y conductas de los pacientes, que conducen a una mejora de la calidad de vida de los mismos. De hecho, la educación en el asma, constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento de esta enfermedad, ya que existen suficientes evidencias para asegurar que la aplicación de programas educativos en la población asmática general, bien diseñados, estructurados e individualizados, que incluyan planes de autotratamiento por escrito en función del grado de control de la enfermedad, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes, y reducen el número de crisis de asma, los días de hospitalización, el uso de medicación de rescate, los días de baja laboral o escolar, así como los costes sanitarios, siendo este tipo intervención costeefectiva.

## 2. Secuencia educativa

La educación es un proceso dinámico, progresivo y secuencial en el que se transmite una serie de conocimientos, que van a conducir a la adquisición de determinadas habilidades y destrezas, y a cambios de conducta y actitud para garantizar un adecuado manejo de la enfermedad. Todo ello se puede conseguir a través de una secuencia (Figura1) que se inicia con el diagnóstico educativo mediante la identificación de necesidades. En función de las mismas y de los recursos disponibles se establecen los objetivos,

fruto del acuerdo entre paciente y/o la familia con el educador (médico y/o enfermera). Mediante una metodología determinada se van aplicando o desarrollando los contenidos. Todo ello dará lugar a unos resultados que posteriormente han de ser evaluados, tras lo cual se inicia el círculo educativo, modificando y mejorando los aspectos necesarios para conseguir el mayor grado de autocontrol posible y por tanto de calidad de vida.



Figura 1: Secuencia educativa

### 3. Objetivos de un programa educativo en asma

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico del asma, en la actualidad, no disponemos de un tratamiento curativo, de ahí que el principal objetivo sea el control de la enfermedad, el cual se define como la situación en que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo, de modo que el grado de control del asma refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento. No obstante, en la vida real el grado de control de la enfermedad resulta insuficiente. Probablemente la explicación a este fenómeno sea, por un lado, la variabilidad y complejidad de la misma enfermedad y, por otro, los aspectos relacionados con la falta de adherencia al tratamiento.

Por tanto, la educación en el asma, tiene como principal objetivo proporcionar al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico, lo que conllevaría un óptimo control de la enfermedad, con el mínimo de efectos secundarios.

Los objetivos específicos que deben desarrollarse en un programa educativo en asma, se recogen en la tabla 1.

1. OBJETIVO GENERAL: Alcanzar el control del asma
  - Ausencia de síntomas, o síntomas muy escasos
  - Función pulmonar normal
  - No exacerbaciones
  - Medicación de rescate mínima
  - No efectos secundarios del tratamiento
  - Actividad normal
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:
  - Actitud
    - Aceptación de la enfermedad
    - Desarrollar una actitud activa y participativa en el cuidado de su enfermedad.
    - Saber como actuar en una crisis
    - Adquirir hábitos de prevención de los factores predisponentes.
  - Conocimientos:
    - ¿ Que es el asma?.
    - Identificar el asma como una enfermedad crónica.
    - Saber las características del asma bronquial.
    - Conocer los signos y síntomas del asma.
    - Identificar todos los desencadenantes de una posible crisis asmática.
    - Distinguir entre medicación controladora y de rescate.
    - Conocer todos los tipos de inhaladores, sus ventajas e inconvenientes y las distintas técnicas de inhalación.
    - Manejo del medidor de Flujo Máximo Espiratorio.
  - Habilidades.
    - Tomar correctamente la medicación prescrita.
    - Medir el Flujo Máximo Espiratorio y registrarlo en una gráfica.
    - Adquirir y demostrar la habilidad en la administración de la medicación por vía inhalatoria.
    - Adoptar las medidas oportunas ante una crisis asmática.

*Tabla 1: Objetivos de un programa educativo en asma.*

Hay que tener en cuenta que los objetivos serán diferentes según el momento (primera visita o sucesivas). En un primer momento no se puede pretender enseñarlo todo ni completar toda la actividad educativa, sino que hay que establecer prioridades y plantear los objetivos de forma gradual y escalonada.

#### **4. Recursos del programa educativo en asma**

Para poder llevar a cabo un programa educativo en asma, son necesarios tanto recursos humanos, como recursos materiales.

##### **4.1. Recursos humanos**

Hace referencia a todos los profesionales que se van a implicar en la educación de los pacientes (médicos y enfermeras/ os de los equipos de atención primaria, servicios de urgencias, planta de hospitalización, consultas externas de los servicios de alergología y neumología etc.). Todos estos profesionales deben proporcionar un mensaje unitario en los contenidos educativos que hay que impartir al paciente, aunque cada uno de ellos tiene un protagonismo mayor en diversos aspectos de la educación según el ámbito donde trabaja.

La enfermería tiene un papel relevante, de hecho es quien sustentará la educación a lo largo de todo el proceso apoyando la educación iniciada por el médico e interviniendo sobre actitudes y hábitos no saludables. Su participación es clave para estimular al paciente en el automanejo dejando claro la responsabilidad de los pacientes en sus autocuidados.

Además del médico y los profesionales de enfermería, que deben actuar de forma coordinada, otros profesionales de otros ámbitos, como maestros, farmacéuticos, monitores-animadores socioculturales, etc pueden convertirse agentes para impartir educación sobre asma.

## 4.2. Recursos materiales

Son todos aquellos materiales que en un momento u otro pueda necesitarse para la impartir la educación. En la tabla 2, se exponen los recursos necesarios para desarrollar un programa educativo en asma.

### **Instalaciones:**

Aula para llevar a cabo el programa de salud.

Mobiliario: mesas, sillas, librerías.

Ordenadores

Medios audiovisuales

### **Material educativo:**

Dibujos de los bronquios o bien modelos tridimensionales para explicar qué es el asma

Atlas de plantas con interés alérgico.

Vídeos educativos

Poster de inhaladores

Dispositivos de tratamiento o placebos sin carga farmacológica de uso pedagógico.

Camaras espaciadoras para lactantes y niños mayores

Medidores de FEM homologados

### **Documentación para el paciente**

Guía informativa para pacientes

Carta de presentación del programa

Diario de síntomas

Hoja de instrucciones de manejo de medicación inhalada

Normas de evitación de desencadenantes

Normas en caso de asma inducido por el ejercicio

Hoja de manejo del medidor de FEM

Hoja de registro de los valores del medidor de FEM

Plan de acción por escrito en caso de crisis

Plan de acción para cambios en el tratamiento de fondo

### **Documentación para los educadores:**

Hojas-registro de visitas y actividades educativas realizadas

Cuestionarios (calidad de vida, conocimientos)

*Tabla 2. Recursos necesarios para desarrollar el programa educativo*

## 5. Contenidos del programa educativo

La enseñanza y el conocimiento de conceptos fundamentales sobre la enfermedad asmática es un elemento básico del proceso de enseñanza que va a permitir tanto al paciente como a sus familiares, establecer un mejor control de la enfermedad y conseguir una mejor calidad de vida.

Las parcelas o dominios sobre lo que es preciso enseñar son los siguientes:

### 5.1. Información sobre aspectos básicos del asma:

El paciente y su familia deben conocer lo básico:

- Utilizando esquemas o gráficos se explicará la **estructura de la vía aérea y su función** (oxigenación).
- Hay que **resaltar de forma clara y precisa el término “asma”**, siendo conveniente analizar los conocimientos previos que tienen el paciente y su entorno familiar de la enfermedad. Hay que explicar y hacer reconocer la enfermedad como **inflamación crónica de las vías respiratorias** y analizar el **concepto de hiperreactividad y broncoconstricción** (apoyo visual con modelo de tres tubos o gráficos). Hay que señalar que es una enfermedad crónica (los bronquios están inflamados) sobre la que se van a producir reagudizaciones (los bronquios se contraen y se estrechan) debido a la acción de una serie de desencadenantes (alergenos, catarros, humo del tabaco, ejercicio, etc.).
- Enseñar cuáles son los **síntomas del asma**: tos, sibilancias (“pitos”), disnea (dificultad para respirar), dolor u opresión torácica.
- Enseñanza del **reconocimiento precoz de una crisis**: éste es uno de los aspectos más importantes en el manejo del asma. Cuanto más precozmente se trate una reagudización mejor será el pronóstico de la misma y probablemente, de la enfermedad en general. Se puede definir una exacerbación como aquel episodio, agudo o subagudo, en el que los síntomas de asma aparecen o empeoran si ya existían. Si se acepta que la mejor terapia es la prevención, resulta razonable enseñar al paciente y a su familia cuáles son los desencadenantes más frecuentes

de una crisis para poder evitarlas en la medida de lo posible. Aunque hay aspectos individuales que siempre hay que tener en cuenta a la hora de enseñar, los signos y síntomas del inicio de una crisis que el paciente y su familia deben aprender a reconocer son los siguientes: tos, sobre todo nocturna, menor tolerancia del ejercicio, aparición o aumento de la dificultad respiratoria, aumento de la necesidad de medicación de rescate (broncodilatadores) y disminución de los valores de FEM. Así mismo, deben aprender a valorar la intensidad de los síntomas, ayudados, cuando sea posible, con medidas objetivas como es la medición del FEM.

- Enseñar a **reconocer los síntomas compatibles con asma de esfuerzo o ejercicio**; aparición de sibilantes, jadeo intenso, cansancio prematuro o tos intensa tras o durante la realización de un ejercicio físico que determine un esfuerzo continuo (correr, subir escaleras, etc.); saber analizar la coincidencia de la aparición de síntomas con el incremento de factores desencadenantes (aumento de polinización).

## 5.2. Enseñanza de las medidas de control ambiental y evitación alérgica:

El control ambiental constituye uno de los pilares del manejo de la enfermedad asmática.

Se debe explicar de qué manera determinados factores ambientales pueden desencadenar o agravar el asma (tabla 3).

<p><b>Alergenos inhalados:</b> pólenes, ácaros, hongos de ambiente y animales domésticos.</p> <p><b>Infecciones víricas.</b></p> <p><b>Exposición a irritantes inespecíficos:</b> tabaco, humos, olores de pinturas, perfumes, barnices, spray de limpieza ambientadores e insecticidas.</p> <p><b>Emociones:</b> risas, llanto, miedo, nerviosismo y estrés.</p> <p><b>Medicamentos:</b> aspirina, AINES, betabloqueantes y otros.</p> <p><b>Cambio de tiempo:</b> frío, calor, tormentas, lluvias.</p> <p><b>Ejercicio.</b></p>
---

*Tabla 3: Factores que pueden desencadenar o agravar el asma*

Aunque no todas las medidas han demostrado la misma eficacia, su aplicación forma parte de cualquier intervención educativa. Se deberá informar a los pacientes sobre las medidas a realizar para disminuir el riesgo de exacerbaciones, entre las que se encuentran:

- **Recomendaciones generales:**

- Realizar el ejercicio físico que se tolere. Evitar la realización de ejercicio cuando la temperatura ambiental sea muy baja, o si tiene una infección respiratoria. Un periodo de precalentamiento antes del ejercicio puede disminuir los síntomas tras el ejercicio. En caso necesario, prevendrá los síntomas de asma de esfuerzo con el uso de un beta 2 agonista inhalado antes del ejercicio.
- En el caso de infección respiratoria, iniciar precozmente el tratamiento programado por su médico o reflejado en el plan de acción por escrito.
- Evitación de compuestos químicos, humos y olores irritantes capaces de descompensar el asma,
- Evitación de cambios bruscos de temperatura.
- Recomendación de la vacunación antigripal.

- **Consejo antitabaco:** Se recomendará el abandono del hábito tabáquico así como evitar la exposición pasiva al humo del tabaco. Intervención mínima antitabáquica y derivación a consulta de deshabituación tabaquica si procede.

- **Evitar algunos fármacos y aditivos:**

- Beta-bloqueantes (incluida la presentación tópica oftálmica para el tratamiento del glaucoma).
- AINEs en pacientes con intolerancia a este tipo de fármacos.
- IECAs en el caso de producir tos.
- Aditivos, especialmente sulfitos añadidos a algunas bebidas alcohólicas o conservas.

- **Medidas de desalergenización:**

#### **Alergia a pólenes**

- Estas medidas se recomendarán durante el período de polinización de los árboles, arbustos o plantas a los que el paciente es alérgico.
- Mantener las ventanas del dormitorio cerradas (ventilar durante un corto periodo de tiempo, 10 minutos por la mañana).
- Evitar salir al campo y parques, cortar el césped y realizar labores de jardinería.

- Permanecer en casa los días de viento.
- Cuando se viaja en coche, viajar con las ventanillas cerradas. Utilizar aire acondicionado con filtro de pólenes.
- Informarse por los medios de comunicación de los niveles de polinización de la especie a la que se es alérgico, para extremar las medidas ambientales
- Humedecer el ambiente de la habitación, antes de acostarse, mediante pulverización de agua.

### **Ácaros:**

- Colocar fundas herméticas antiácaros en colchón y almohada.
- Lavar ropa de cama con agua a 60°C, semanalmente.
- Retirar alfombras, peluches, acumulo de libros y moquetas del dormitorio.
- No dormir en la litera inferior, no echarse en muebles tapizados y reemplazar, si es posible, la tapicería, moquetas y alfombras por fibra sintética.
- Reducir la humedad ambiental a menos del 50% usando un deshumidificador.
- Evitar estar en una habitación que está siendo aspirada y, si no es posible, usar una mascarilla.
- Colocar doble bolsa colectora en la aspiradora y que ésta tenga un filtro especial de alta eficiencia en la aspiración de las partículas del aire.
- Si no dispone de aspiradora, limpiar el polvo con un trapo humedecido y barrer con una mopa o cepillo que no levante polvo.
- Evitar el contacto con ropa guardada en guardarropa durante mucho tiempo y la entrada en casas no habitadas o segundas viviendas.
- Evitar la convivencia con mascotas.

### **Hongos:**

- Los hongos crecen fundamentalmente en zonas húmedas, oscuras y con acumulo de polvo y materiales orgánicos. Por tanto, las medidas tienen que ir dirigidas a eliminar la humedad.
- Las zonas oscuras y húmedas deben ser aireadas y pintadas con pintura antimoho.
- No tener muchas plantas en el interior, ni regarlas mucho, ya que la tierra húmeda promueve el crecimiento de hongos.
- Evitar aguas estancadas o de pobre drenaje.
- Ventilar y limpiar sótanos, baños y cocinas con lejía en solución

- al 5%, y reparar todas las tuberías con fugas.
- Evitar los humidificadores y limpiar periódicamente los filtros del aire acondicionado.
- Evitar contacto con hojas o madera en descomposición

#### **Mascotas:**

- Retirar el animal o mascota de la casa. Si ello no es posible:
- Evitar que entre en el dormitorio del paciente.
- Lavar el animal con agua tibia semanalmente.
- Elegir una mascota sin pelos ni plumas, como un pez o una tortuga.
- Retirar alfombras y moquetas que acumulen residuos orgánicos del animal.
- Lavarse las manos y cambiarse de ropa después de haber tenido contacto con un animal.

### **5.3. Información sobre el tratamiento farmacológico**

Todo paciente con asma ha de saber para qué sirven los antiinflamatorios (medicación controladora) y los broncodilatadores (medicación de alivio o rescate) y conocer sus diferencias, así como los posibles efectos secundarios. Se informará que estos últimos son los medicamentos que van a aliviar rápidamente en el momento en que se encuentre mal (con tos y/o con pitos), mientras que los primeros son los que se deben tomar a diario, sin interrupción. Hay que explicar el concepto de medicación a demanda o de rescate frente al tratamiento continuado.

Es preciso subrayar el papel que los antiinflamatorios tienen, comentando de qué manera van a influir en el proceso. Es imprescindible un compromiso mutuo con el cumplimiento, para lo cual es conveniente obtener y resolver las dudas creencias y temores acerca de los posibles efectos secundarios. Hay que comprobar la comprensión (si distinguen o no los fármacos, las dosis y su frecuencia) y la técnica inhalatoria en todas las visitas. Es importante que interioricen la idea de no suspender el tratamiento de mantenimiento. Finalmente, las decisiones, previamente pactadas y entendidas, deben reflejarse en un informe escrito.

#### 5.4. Enseñanza en el manejo de inhaladores

Se ha de enseñar su correcta administración así como los beneficios de la vía inhalatoria sobre la oral. La vía inhalatoria es la de elección para la mayoría de los fármacos que se usan en la terapia antiasmática, por lo que es imprescindible que los pacientes y dominen el manejo de esta técnica.

El sistema de inhalación ha de ser elegido en función de la edad, sobre todo en los primeros años (cámaras de inhalación con o sin mascarilla facial), y en las preferencias y aptitudes en edades posteriores. Es bueno y conveniente dar la opción de elegir el sistema ya que, en términos educativos, supone un valor añadido al aumentar la confianza, la motivación y la efectividad.

El profesional educador tiene que explicar con un lenguaje sencillo, las maniobras necesarias para posteriormente hacer demostraciones de la técnica en la propia consulta. Hay que mostrar los diferentes dispositivos, su funcionamiento, las características específicas, su mantenimiento, limpieza, etc. Se puede mostrar la técnica con gráficos, dibujos etc., pero es mejor hacerlo con dispositivos placebo porque permite enseñar y comprobar la técnica in situ, corrigiendo los posibles errores. En visitas sucesivas se debe revisar periódicamente la técnica inhalatoria, sobre todo si hay una mala evolución de la enfermedad o aparecen efectos secundarios.

A la hora de decidirnos por uno u otro dispositivo de inhalación es conveniente simplificar al máximo y, si es posible, utilizar el mismo sistema para la medicación antiinflamatoria y la broncodilatadora con el fin de disminuir al máximo los errores atribuibles a la técnica.

#### 5.5. Enseñanza en habilidades de autocontrol. Autodiario de síntomas y medidor de Flujo Espiratorio Máximo (FEM)

El médico y/o educador deberán enseñar a monitorizar la situación del paciente a través de dos instrumentos básicos, el diario de síntomas y la medición del FEM. De esta manera se consiguen, por parte del médico, una valoración más adecuada de la gravedad del asma y de la respuesta al tratamiento y, por parte del

paciente, una identificación precoz de una posible reagudización de la enfermedad con la consiguiente reducción de las visitas a los servicios de urgencias y de los ingresos hospitalarios. Estos sistemas de control permiten además una mayor participación del paciente, logrando con ello una mejor adherencia terapéutica.

### Autodiario de síntomas:

En el autodiario de síntomas (Figura 2), el paciente y/o sus padres en el caso de los niños, registrarán todos los datos posibles: los síntomas, incluyendo los despertares nocturnos atribuibles al asma, asistencia a urgencias, días de absentismo escolar, tolerancia al ejercicio físico, uso de medicación de rescate y el motivo, etc.

#### DOCUMENTO DIARIO DE SÍNTOMAS.

NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA DE LA VISITA

MES:																																	
<b>SÍNTOMAS</b>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Nasales																																	
Oculares																																	
Tos	Día																																
	Noche																																
Pitos																																	
Fatiga	Día																																
	Noche																																
Ahogo	Día																																
	Noche																																
Médico	Centro de Salud																																
	Urgencias																																
Falta al colegio / trabajo																																	
<b>MEDICAMENTOS</b>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	

- 0 = No síntomas
- 1 = Síntomas leves, no limitan la actividad diaria.
- 2 = Síntomas moderados.
- 3 = Síntomas intensos o graves

Figura 2. Hoja registro diario de síntomas

**Medida del FEM:**

La medida del FEM, es un instrumento valioso en el manejo del asma para el propio paciente ya que le permite relacionar sus síntomas con una medida objetiva. Para interpretar correctamente los valores es preciso tener en cuenta dos factores: la variabilidad circadiana (valores más bajos por la mañana) y la variabilidad individual que está en relación con la edad, talla y sexo del paciente. Si bien inicialmente podremos considerar los valores teóricos para su comparación, a continuación se aconseja usar como valor de referencia el mejor valor personal en su mejor situación clínica.

Es necesario enseñar la técnica de forma práctica y no sólo con impresos o verbalmente.

*Normas de uso del medidor de flujo máximo espiratorio.*

- 1) Poner el indicador a cero.
- 2) Ponerse de pie o sentado con la espalda recta.
- 3) Sostener el medidor horizontal al suelo sin obstruir la salida del aire.
- 4) Colóquese en la boca la boquilla del medidor cerrando los labios alrededor.
- 5) Sople con fuerza y lo más a prisa que pueda. Retire el medidor de su boca.
- 6) El marcador se habrá movido en la escala, recuerde el número y ponga el marcador nuevamente a cero.
- 7) Repita la prueba dos veces más y anote el número más alto de los tres en su diario o gráfica.

Es aconsejable entregar a la familia instrucciones escritas, con indicaciones de cómo cumplimentar el diario (Figura 3), cómo interpretar los valores y cómo actuar según los mismos una vez conocido su mejor valor personal.



NOMBRE DEL PACIENTE	
FECHA:	
<b>SIN PROBLEMAS</b>	
<p>Pico Flujo mayor de _____ o alguna de estas situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Respiración normal/fácil.</li> <li>*Sin limitaciones en la actividad habitual.</li> <li>*Ausencia de sibilancias tos y/o fatiga.</li> </ul>	<p><b>PLAN DE ACTUACION</b></p> <p>Administrar el tratamiento preventivo indicado en consulta:</p>
<b>CUIDADO</b>	
<p>Pico Flujo entre _____ y _____ o alguna de estas situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Sibilancias, tos, disnea.</li> <li>*Despertares nocturnos con síntomas de asma.</li> </ul>	<p><b>PLAN DE ACTUACION</b></p> <p>Administrar el medicamento de alivio inmediatamente</p> <p>Aumentar la dosis del tratamiento preventivo:</p>
<b>PELIGRO</b>	
<p>Pico Flujo menor de _____ o alguna de estas situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*El tratamiento no ayuda.</li> <li>*Respiración dificultosa y rápida.</li> <li>*Al respirar las costillas se marcan.</li> <li>*No puede emitir frases completas.</li> <li>*No puede caminar.</li> <li>*Aleteo nasal al respirar.</li> </ul>	<p><b>PLAN DE ACTUACION</b></p> <p>Administrar el medicamento de alivio inmediatamente y _____</p> <p><b>Buscar atención médica con urgencia.</b></p>

Figura 4. Propuesta de plan de autocontrol

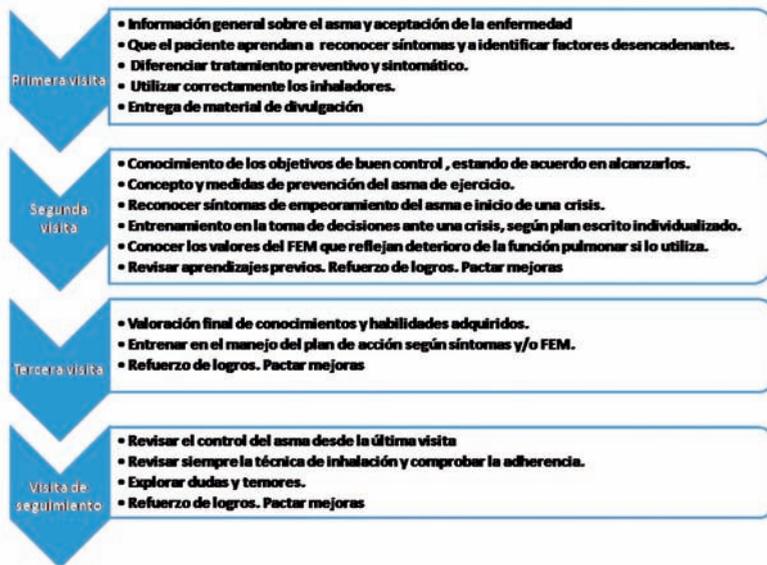
## 6. Metodología empleada en los programas educativos

La educación en asma se puede realizar a través de diferentes estrategias. Los programas educativos basados exclusivamente en la información consiguen aumentar los conocimientos pero no mejoran los resultados en términos de salud. Los que se han mostrado verdaderamente eficaces son los que incorporan información, autocontrol (a través de los síntomas y/o FEM), revisiones periódicas y un plan de acción escrito con el fin de que el paciente sea capaz de manejar su asma.

### 6.1. Intervención individual

La intervención individual como estrategia educativa, es una forma de educación muy eficaz, que va a ser siempre necesaria en cualquier programa de Educación para la Salud. Ha de iniciarse en el momento del diagnóstico (1ª consulta), en la que se enseñarán los conocimientos básicos (lo básico y relevante para su asma), y se continuará en las sucesivas visitas completando, progresivamente,

la información, la enseñanza y el aprendizaje hasta conseguir un mayor compromiso y el automanejo (figura 5).



*Figura 5. Programa básico de educación en asma. Modificado de PAI Asma de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía 2012.*

En todas las visitas hay que repasar lo aprendido en la anterior, recordando constantemente lo más importante, y con refuerzos positivos (felicitar por lo conseguido) evitando en todo momento culpabilizar por las omisiones o las acciones incorrectas. Ha de adecuarse a las características del paciente favoreciendo la motivación a aprender e induciendo a la participación activa con el fin de que vaya asumiendo el control de la enfermedad. La confianza es un elemento fundamental que se consigue a través de la entrevista clínica motivacional. Este tipo de entrevista se basa principalmente en el respeto al paciente, a sus creencias y escala de valores, e intenta estimular la motivación y favorecer el posicionamiento hacia hábitos sanos enfatizando los puntos de vista del paciente y su libertad de escoger. No es posible motivar a nadie a sacrificarse si no ve muy claro que va a sacar beneficio. Tampoco nadie empieza un cambio si no tiene claro que podrá con él. Así los elementos claves de la entrevista motivacional son:

- Investigar y conocer las expectativas, temores y creencias del paciente y familia sobre diversos aspectos de la enfermedad.
- Utilizar un lenguaje sencillo.
- Acordar y concretar objetivos especificando por escrito “lo que hay que hacer, cuándo y cómo”.
- Empatizar hacia el paciente.
- Reforzar positivamente.
- Pedir alternativas para solucionar problemas que surjan.

## 6.2. Intervención grupal

La educación en grupo se considera como un refuerzo a lo anterior. Su principal aportación es la de incluir aspectos como la socialización del padecimiento, el intercambio de experiencias, la ayuda del grupo y el estímulo para modificar actitudes o conductas. Es un método a introducir cuando ya se han impartido y asimilado un mínimo de conocimientos básicos. Por tanto, es una estrategia educativa complementaria que no debe sustituir a la intervención individual.

## 7. Resultados y evaluación de los programas de educación en asma

La evaluación es un proceso continuo, que consiste en determinar en qué medida se han logrado cada uno de los objetivos, la calidad de las técnicas de enseñanza y de los docentes. La evaluación debe comenzar por una definición clara de los objetivos. No se puede medir una cosa si no se ha definido previamente lo que se desea medir.

La evaluación parte desde el inicio del programa hasta el final del mismo, con el fin de ir controlando el logro de los resultados, las lagunas existentes en el proceso, los aspectos no planteados en el proyecto, la adecuación o la no adecuación de las actividades, etc. En función de la evaluación hay que reajustar la secuencia educativa, teniendo en cuenta el ritmo de aprendizaje y las peculiaridades personales del paciente.

Podemos distinguir una evaluación inicial, otra formativa y la final.

### a) Evaluación inicial.

Con la evaluación inicial trataremos de evaluar los conocimientos previos de los que disponen los pacientes acerca del asma,

obtendremos sus ideas, experiencias y valores acerca de la enfermedad asmática. Nos permitirá saber cual debe ser el punto de partida del programa para planificar el proceso de aprendizaje. Esta evaluación inicial la podremos realizar a través de cuestionarios tipo test, donde se aborden múltiples cuestiones relacionadas con el asma.

#### **b) Evaluación Formativa.**

Este tipo de evaluación se realizará a lo largo del transcurso del Programa. Está orientada hacia el seguimiento continuo del progreso de los pacientes, por tanto será una evaluación totalmente cualitativa. La finalidad de este tipo de evaluación erradica en informar respecto de qué se aprende y que se necesita fijarse. Y se convierte en un pilar importante en la planificación y en la intervención dentro del propio Programa.

#### **c) Evaluación Final:**

La evaluación final se llevará a cabo evaluando la consecución de los objetivos del programa de educación.

### **8. Bibliografía consultada**

- 1) GEMA educadores. Manual del educador en asma. Ed Luzán 5. Madrid 2010.
- 2) Proceso Asistencial Integrado Asma:  
[www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion\\_General/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/pai/asma\\_v3?perfil=org](http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/asma_v3?perfil=org)
- 3) KORTA MURUA, J., ET AL. (2007), «La educación terapéutica en el asma», *An Pediatr (Barc)* 66, pp. 496-517.
- 4) IGNACIO GARCÍA, J.M., PALACIOS GÓMEZ, L. (2009), «La educación en pacientes con asma y EPOC», en Soto Campos, J.G, (Coord.), *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*, 2ª Edición, cap. 33, Madrid, Ergón, pp. 395-402.
- 5) PELLICER, C. (2011), «La educación terapéutica en asma en el paciente adulto», *Med Resp* 4, pp. 21-31.





# **CAPÍTULO X**

## **Medidas de evitación de alergen y de prevención ambiental en el manejo del asma**

**José Damián López Sánchez**

Uno de los principios básicos del tratamiento de las enfermedades alérgicas es evitar el contacto del individuo con el alérgeno agresor, esta es una medida teórica en ocasiones muy difícil o imposible de llevar a cabo en la práctica.

Esta conducta puede ser especialmente importante en el caso de alérgenos de interior, vamos a revisar de forma somera las conductas que podemos adoptar en cada caso con el fin de disminuir la exposición.

## 1. Ácaros

Las medidas habituales de limpieza doméstica son poco eficaces para reducir la concentración ambiental de antígeno de ácaros hasta unos niveles que tengan alguna trascendencia real sobre el desarrollo de los síntomas.

Medidas específicas como utilizar fundas antiácaros para colchón, almohada, edredón,..., y hacer una limpieza exhaustiva con aspirador con filtro de alta eficacia, (impide que las partículas antigénicas sean liberadas de nuevo en la atmósfera de la habitación), si han revelado una cierta eficacia.

Está demostrado que los pacientes sensibles que se exponen a menor concentración de ácaros muestran una disminución en la intensidad de sus síntomas, y una menor necesidad de tomar medicación, cuando se ha chequeado la hiperreactividad bronquial también se ha observado una disminución.

En pura lógica el dormitorio y el salón de la vivienda serán las zonas en las que habrá que extremar las medidas de protección. La aspiración y el lavado del material de cama deberían hacerse al menos una vez a la semana, el lavado a una temperatura superior a 70°C.

La humedad relativa debe ser menor del 60% esto se consigue fácilmente con acondicionadores de aire. La temperatura ideal está alrededor de 22°C, y siempre por debajo de 25°C.

Existen métodos físico-químicos para intentar desnaturalizar las proteínas antigénicas, (no basta con matar los ácaros, si sus antígenos permanecen en el ambiente), los acaricidas además pueden ser irritantes para la mucosa respiratoria de una persona con asma/rinitis. Está discutido si las medidas químicas son realmente suficientes como para lograr una mejoría del asma. En 2007 se publicó una revisión Cochrane “Medidas de control del ácaro del polvo doméstico para el asma” cuya conclusión fue.- “No se pueden recomendar los métodos físicos ni los químicos para reducir la exposición a los alérgenos del ácaro del polvo doméstico”. Aconsejan que en el caso de hacer nuevos estudios sobre el tema se haga una “monitorización cuidadosa de la exposición a los ácaros”, y se utilicen “medidas de resultado de importancia clínica”. Una crítica que se le ha hecho a posteriori a este trabajo es que evaluó conjuntamente estudios que utilizaban métodos químicos (escasamente eficaces) con otros que utilizaron métodos físicos (se reconocen más válidos), con lo que los resultados estarían sesgados por la ineficacia de los métodos químicos.

Cada vez está más claro que la utilización de aspiradores potentes, y con filtros de alta eficacia (HEPA), bien mantenidos, en combinación con otras medias elementales, si disminuye el nivel antigénico de ácaros en el interior de una vivienda, otra cosa es lo que pueda ocurrir cuando el paciente sale de casa y visita otros domicilios en los que no se mantienen esas medidas.

Pueden consultarse medidas específicas de control ambiental con respecto a ácaros en [http://alergomurcia.com/pdf/Consejos\\_alergia\\_a\\_acaros.pdf](http://alergomurcia.com/pdf/Consejos_alergia_a_acaros.pdf)

## **2. Medidas para intentar disminuir la exposición a epitelios animales**

El tratamiento princeps sería la eliminación del animal del domicilio, cosa no siempre posible, los antígenos además pueden ser de muy lenta eliminación, hay trabajos en los que se demuestra que se detectan niveles significativos de proteína antigénica de gato hasta 6 meses después de haber eliminado el animal.

Cuando el animal vaya a seguir en casa es importante que haya zonas a las que no tenga acceso (especialmente el dormitorio del paciente).

Pueden funcionar medidas como la instalación de aparatos “purificadores” con alto poder filtrante, y capaces de modificar la carga eléctrica y la masa de las partículas, lo que puede hacerlas más inocuas.

Eliminar alfombras, y moquetas, que actúan como reservorios.

Está discutido si el lavado frecuente de las mascotas puede realmente disminuir el nivel de alérgenos, existen productos (Allerpet – Bayer) que aplicados sobre el animal parecen disminuir la capacidad antigénica de las partículas que libera.

Pueden consultarse medidas específicas respecto a alergia a animales en.-[http://alergomurcia.com/pdf/Consejos\\_alergia\\_a\\_animales\\_domesticos.pdf](http://alergomurcia.com/pdf/Consejos_alergia_a_animales_domesticos.pdf)

### 3. Cucarachas

Las cucarachas son uno de los principales antígenos de interior, habiéndose descrito que hasta el 40% de los asmáticos de Nueva York están sensibilizados a ellas; para eliminarlas son necesarios métodos de desinsectación profesionales, con uso de productos de alto potencial tóxico. Hay que eliminar cualquier resto orgánico que pueda servirles de alimento, y fuentes de suministro de agua a las que puedan tener acceso.

Medidas específicas para sensibilización a cucarachas en.-  
[http://alergomurcia.com/pdf/Consejos\\_alergia\\_a\\_cucarachas.pdf](http://alergomurcia.com/pdf/Consejos_alergia_a_cucarachas.pdf)

### 4. Hongos

Los hongos necesitan una cierta humedad para sobrevivir, por tanto bajar la humedad ambiental, y eliminar cualquier material húmedo que pueda servirles de soporte es útil. No deben utilizarse alfombras, esponjas, cortinas de baño susceptibles de

ser colonizadas, los zapatos deben ser ventilados, y “secados”; cualquier resto alimentario debe ser conservado en el frigorífico, la basura debe ser eliminada a diario, y los recipientes que la contienen ser higienizados con frecuencia, las plantas de interior son un buen hábitat para estas formas de vida, por lo que es preferible no tenerlas, las flores naturales deben ser eliminadas en cuanto comiencen a marchitarse. Utilizar pinturas antihumedad si fuese necesario sobre algún mueble, o pared; el aire acondicionado (filtros) y la calefacción deben ser bien mantenidos para eliminar cualquier fuente potencial de esporas. Pueden utilizarse deshumidificadores en épocas de especial humedad ambiental.

Medidas de desalergenización con respecto a hongos en.-  
[http://alergomurcia.com/pdf/Consejos\\_para\\_hongos.pdf](http://alergomurcia.com/pdf/Consejos_para_hongos.pdf)

## **5. Medidas de control ambiental en caso de sensibilización a polen**

Como es comprensible el intento de evitar la exposición a polen en la época en que este está presente en la atmósfera, obliga a permanecer en el interior de los domicilios, este proceder es inasumible por la mayoría de los alérgicos, ya que sería un periodo prolongado en el tiempo, que interferiría severamente con la vida de relación de los individuos.

Aún partiendo de la base de la imposibilidad de hacer medidas de evitación en sentido estricto existen una serie de conductas sencillas que pueden tener influencia en el desarrollo de los síntomas, estas medidas en esencia se basan en intentar no salir a campo abierto en época de máxima polinización, y utilizar medidas de protección tipo gafas de sol, hidratación/protección de las mucosas, etc. - ver información para pacientes en.-[www.alergomurcia.com](http://www.alergomurcia.com)

## **6. Desencadenantes ambientales no alérgicos**

Hemos revisado antes los factores ambientales específicos a los que el paciente alérgico puede estar sensibilizado, pero existen otros desencadenantes de agudización o empeoramiento del asma

como por ejemplo el humo de tabaco, la toma de determinados medicamentos (AINEs, Betabloqueantes), o alimentos con alto contenido en sustancias que pueden provocar una crisis en un paciente asmático.

Los comentaremos de forma breve:

**Tabaco.**- Es uno de los agresores ambientales más claros para el bronquio asmático, y está fuera de toda duda que debemos insistir para eliminarlo del domicilio del paciente con asma, en la guía GEMA se especifica la conducta con respecto a proporcionar apoyo farmacológico para intentar la deshabituación tabáquica.

**Contaminantes ambientales.**- Tanto el dióxido de nitrógeno, como el de azufre son capaces de provocar un broncoespasmo en pacientes asmáticos, así como coadyuvar con alérgenos en ese sentido. También se ha implicado el ozono.

**Sulfitos.**- Los sulfitos contenidos en algunos alimentos, especialmente vino, cerveza, o sidra, se han incriminado en agudizaciones del asma en algunas personas, aunque esto parece ser menos frecuente de lo que en un principio se pensó.

**Betabloqueantes, y AINEs.**- Hay asmáticos hipersensibles (intolerantes) a antiinflamatorios inhibidores de ciclooxigenasa 1, que cuando toman uno de estos medicamentos hacen una crisis que puede ser muy severa, y en ocasiones incluso mortal; el paciente típico en este sentido tiene una rinosinusitis crónica con poliposis, hiposmia/anosmia, y asma de cierta severidad, toleran inhibidores de la COX-2, y paracetamol a dosis bajas. Los betabloqueantes no selectivos se consideran contraindicados en asmáticos de cierta entidad dada la posibilidad de que originen una crisis. En individuos muy sensibles esto puede ocurrir incluso con Betabloq. en colirio.

## 7. Conclusión

Las medidas de control ambiental pueden ser eficaces si realmente conseguimos disminuir el nivel de alérgenos en el hábitat del paciente, cosa no siempre posible ni factible; hay que utilizar el sentido común, y no neurotizarse al paciente y familiares en ese sentido, salvo en casos de sensibilidad extrema; la conducta de evitación debe combinarse con tratamiento farmacológico preventivo, y con tratamiento específico mediante inmunoterapia cuando esté indicada. La evitación de agresores ambientales tipo humo de tabaco es otra medida que hemos de tener en cuenta.

En la página web de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica – SEAIC, se indican medidas sencillas para intentar evitar la exposición.- <http://www.seaic.org/pacientes/conozca-sus-causas>

## Bibliografía consultada

- 1) SUBIZA, F.J., et al, (2007), «*Aerobiología en Alergología*», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo I, Majadahonda, Ergón.
- 2) GÖTZSCHE, P.C., JOHANSEN, H.K. (2008), «*Medidas de control del ácaro del polvo doméstico para el asma* (Revisión Cochrane traducida)», En Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 3) KILBURN, S.A., LASSERSON TJ, MCKEAN MC, (2009), «*Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults*», *Cochrane Summaries*.
- 4) LICCARDI, G., (2001), «Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy», *Allergy* 56, pp. 205-722.
- 5) *Guía Española de Manejo del Asma*. GEMA. <http://www.gemasma.com>





# **CAPÍTULO XI**

## **Grupos terapéuticos empleados en el tratamiento del Asma**

**José Damián López Sánchez**

## 1. Introducción

El asma se define como un proceso inflamatorio que afecta de forma difusa al árbol bronquial, cursa con crisis de broncoespasmo reversible de forma espontánea o tras intervención médica, y que se caracteriza por una importante variabilidad en medidas objetivas de obstrucción bronquial (VEF1, o PFE), el bronquio es además hiperreactivo frente a sustancias que de forma directa o indirecta causan constricción.

De la definición podemos concluir que habrá dos grupos terapéuticos principales para intentar tratar esta enfermedad, los antiinflamatorios – drogas que van a disminuir el infiltrado inflamatorio en la pared del bronquio; y un grupo de medicamentos que provoquen relajación del músculo liso de la pared bronquial = broncodilatadores, o que impidan o disminuyan la contracción del mismo.

Los antiinflamatorios serían agentes controladores, o profilácticos, que estabilizarían el proceso a largo plazo, y los broncodilatadores serían agentes de alivio instantáneo o sintomático, veremos que esta división peca de simplista, y que un mismo fármaco puede actuar en los dos sentidos, mejorando el control futuro, y provocando alivio sintomático actual.

## 2. Fármacos empleados en el tratamiento del asma

Los medicamentos disponibles en el momento actual para uso terapéutico en asma son:

- 2.1 Corticosteroides
- 2.2 Cromonas
- 2.3 Betaagonistas
- 2.4. Antagonistas de los cisteinilleucotrienos
- 2.5. Xantinas – Inhibidores de las fosfodiesterasas
- 2.6. Anti IgE (omalizumab)

## 2.1. Corticosteroides

Son hormonas producidas por la corteza suprarrenal, y sus derivados sintéticos se utilizan en una amplia variedad de procesos dado su potencial antiinflamatorio, pueden causar también un gran número de efectos no deseados con lo que su uso terapéutico se ve comprometido.

Para intentar soslayar los efectos sistémicos de los corticoides, y una vez que se comprobó su eficacia al utilizarlos en procesos cutáneos, se propuso su uso vía intrabronquial para lo que se diseñaron dispositivos de administración tipo aerosol.

El primer corticosteroide disponible para uso tópico bronquial fue el dipropionato de beclometasona, se introdujo en Europa hace casi 50 años, y rápidamente cambio el comportamiento clínico del asma, disminuyendo en gran medida su severidad.

Existen diferentes familias de corticoides según grupo químico, y potencia biológica (Tabla 1)

Clase A	Clase B	Clase C	Clase D
<b>Tipo.- Hidrocortisona</b>	<b>Triancinolona acetónido</b>	<b>Betametasona</b>	<b>Hidrocortisona butirato</b>
Tixocortol pivalato Prednisolona Metilprednisolona Prednisona	Desonida Ancinonida Budesonida Fluocinolona acetónido Fluocinonida Halcinonida	Dexametasona Fluocortolona Fluocortina	Betametasona 17 valerato Prednicarbato Aclometasona 17 propionato Clobetasona 17 butirato Hidrocortisona 17 valerato Clobetasol 17 propionato Betametasona dipropionato

Tabla 1 – Clasificación de los glucocorticoides según grupo químico.

### 2.1.1. Mecanismo de acción

Son fármacos lipofílicos, y penetran libremente en las células, uniéndose en el citoplasma a un receptor específico (GRs), el receptor y la droga penetran en el núcleo celular en donde

activan la transcripción de genes que codifican moléculas con actividad antiinflamatoria, o bloquean la transcripción de genes proinflamatorios (Tabla 2).

<p><b>Favorecen la transcripción de genes de.- Sustancias con acción antiinflamatoria</b> Lipocortina, Vasocortina, Receptores B2, Antagonista del receptor de IL-1, Endonucleasas del eosinófilo, Endopeptidasa neutras, Uteroglobulina, Proteína inhibitoria del leucocito secretor</p>
<p><b>Dificultan la transcripción de.- Factores proinflamatorios</b> Ciclooxigenasa 2, Endotelina 1, Fosfolipasa A2 inducible, Moléculas de adhesión – ICAM-1, VCAM-1, Sintetasa inducible del ácido nítrico, Citokinas.- IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 16, TNF-alfa, RANTES, GM-CSF, MIP-1, Eotaxina. Receptores de Taquinina</p>

*Tabla 2. Efectos de los corticosteroides sobre la transcripción de genes, tomado de referencia bibliográfica 1*

En general se comportan como antiinflamatorios e inmunosupresores, aumentan lipocortina-1, que es un inhibidor de fosfolipasa A2, con lo que disminuye la síntesis de derivados del ácido araquidónico de acción proinflamatoria. Su efecto inmunosupresor lo es fundamentalmente sobre la inmunidad celular, estando la humoral relativamente respetada

### **2.1.2. Efectos antiinflamatorios en asma (Tabla 3)**

Los siguientes efectos de los corticoides explicarían su actuación como antiinflamatorios en asma:

- 1 Disminuyen la proliferación de linfocitos, eosinófilos, mastocitos, basófilos, y fibroblastos.
- 2 Aumento de IFN-gamma, e IL-2
- 3 Inhibición de la acumulación de leucocitos en tejido pulmonar
- 4 Disminución directa e indirecta de la permeabilidad vascular
- 5 Inhibición de la respuesta inducida por neuropéptidos, posiblemente por acelerar su catabolismo, y por ejercer una actividad antagonista directa sobre el órgano diana
- 6 Aumenta la secreción de glucoconjugados y surfactante, con una mejoría inducida de la función pulmonar fundamentalmente a través de este último mecanismo
- 7 Potencian la respuesta frente a Betaestimulantes, teniendo un efecto sinérgico con ellos.

8 Disminuyen el nº de células inflamatorias activadas en la pared del bronquio, consiguiéndose de forma secundaria una disminución de la hipersensibilidad frente a histamina, aire frío, irritantes (suero hipertónico), etc, inhiben además la óxido nítrico sintasa con lo que disminuyen la concentración de este gas en el exhalado.

<b>Sobre Linfocitos T</b>	· proliferación de CD4 Inhibe activación Bloquea liberación de citoquinas
<b>Basófilos/mastocitos</b>	Disminución del número Inhibición de la actividad
<b>Eosinófilos</b>	Disminución de la quimiotaxis Bloquean liberación de mediadores IL-2, 3, 5, GM-CSF Facilitan apoptosis · de los eosinófilos de baja densidad · de los efectos de las citoquinas
<b>Macrófagos</b>	Bloqueo de la liberación de citoquinas y quimioquinas
<b>Células endoteliales</b>	· de la permeabilidad del capilar Inhibición de expresión de moléculas de adhesión
<b>Células epiteliales</b>	· de la expresión de NO sintetasa · de la transcripción de IL8, TNF, y GM-CSF
<b>Células dendríticas</b>	· de su número
<b>Neutrófilos</b>	· de la apoptosis

*Tabla 3. Acciones de los glucocorticoides sobre células. Tomado de referencia bibliográfica 1.*

### 2.1.3. Farmacocinética / Farmacodinámica

La eficacia del corticoide depende en gran medida de la cantidad que llegue al órgano diana, con los sistemas de inhalación que utilizamos en clínica en el mejor de los casos llega un 30-40% de la dosis al órgano final, perdiéndose la mayoría en el camino, (boca, farínge-esófago, dispositivos de inhalación).

El corticoide ideal debe ser poco soluble en agua para retrasar su paso a circulación sistémica. El efecto de primer paso hepático es importante, metabolizándose gran parte del medicamento que ha pasado a sangre.

La diferencia principal entre los diversos corticoides inhalados reside en su farmacocinética (Tabla 4)

Corticoide	Potencia	Lipofilia	Volumen distribución	Inactivación de primer paso	Vida media	Potencia sistémica
<b>Budesonida</b>	Media	Baja	Bajo	Alta	Corta	Baja
<b>Beclometasona</b>	Baja/media	Media/alta	Media	Media	Media	Media
<b>Fluticasona</b>	Alta	Alta	Alta	Amplia	Larga	Alta
<b>Triamcinolona</b>	Baja	Baja	Bajo	Media/alta	Corta	Baja
<b>Ciclesonide</b>	Alta	Alta	Bajo	Baja	Larga	Baja

*Tabla 4. Farmacocinética de los glucocorticoides inhalados.*

#### 2.1.4. ¿Como debe ser el corticoide inhalado ideal?

Buscamos máxima efectividad pulmonar, con mínima actividad sistémica, nos interesa que el fármaco permanezca el mayor tiempo posible en pulmón; vías para conseguir esto son.- que difunda lentamente a sangre - fluticasona, o que forme conjugados con sustancias de naturaleza lipídica - budesonida, el ciclesonide exhibe estos dos comportamientos.

Para que el índice de efectos adversos sea mínimo el corticoide debe tener baja biodisponibilidad oral, alta afinidad por proteínas, y aclaramiento rápido. Los profármacos ciclesonide, y 17 monobeclometasona al no activarse hasta llegar a pulmón tienen menos efectos secundarios en orofaringe.

#### 2.1.5. Uso clínico

El tratamiento continuado con corticoides inhalados está indicado para todo asma a partir del leve persistente, (solo excluiríamos el leve intermitente). La respuesta es variable, e influyen factores ambientales, y genéticos, existen polimorfismos que afectan tanto el aclaramiento del fármaco (grado de metabolización del mismo), como la sensibilidad de los receptores endógenos al medicamento, tanto en sentido positivo, como negativo.

La dosis de corticosteroide necesaria para controlar los síntomas es 2-4 veces menor que la que se precisaría para normalizar pruebas de función pulmonar, la mejoría en el VEF1 puede observarse hasta 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Se ha observado

también que protegen del asma inducido por ejercicio, siempre que se estén tomando desde unas 4 semanas antes. La dosis debe individualizarse, y se intenta utilizar la menor posible que controle los síntomas, (ver criterios de control GEMA). La conducta actual es utilizar el corticoide a dosis bajas, o medias, y añadir un segundo fármaco controlador en lugar de utilizar solo corticoides a dosis alta. En general el esteroide se utiliza 2 veces/día, aunque en algunas circunstancias (agudización) se prescriben cada 8, o incluso cada 6 h; si el proceso está perfectamente controlado también a veces se intenta disminuir a una sola dosis/día. Son medicamentos muy eficaces en el control de la inflamación en la pared del bronquio, si se utilizan de forma continuada. Tras suspenderlos en asma moderado-severos se observa un aumento gradual en el nivel de síntomas, y del grado de hiperrespuesta bronquial.

### 2.1.6. Efectos secundarios

A las dosis que habitualmente se utilizan en clínica los efectos secundarios no son significativos, aunque existe una amplia gama de efectos adversos potenciales (Tabla 5). En general son medicamentos seguros que no causan problemas serios.

<b>Efectos a corto plazo</b>	Tos, disfonía, inhibición del cortisol basal, inhibición de ACTH, enlentecimiento de la formación ósea, inhibición de la secreción de hormonas sexuales.
<b>Efectos a medio plazo</b>	Supresión eje hipotálamo/hipofisario, reducción velocidad de crecimiento, Cushingización, aumento de peso, hipokaliemia, hiperglucemia, piel frágil, psicosis, glaucoma.
<b>Efectos a largo plazo</b>	Insuficiencia adrenal – mala adaptación al stress, supresión del crecimiento, osteoporosis, y fractura, cataratas.

*Tabla 5. Efectos adversos potenciales de los corticoides inhalados.*

La disfonía, y las molestias faríngeas serían los efectos adversos más frecuentemente observados, la disfonía se ha relacionado con una cierta miopatía laríngea, que es dosis dependiente, y que suele desaparecer al suspender el tratamiento. El malestar faríngeo se ha hecho corresponder con candidiasis a ese nivel, y mejora al extremar las medidas higiénicas tras el uso del aerosol.

## 2.2 Cromonas

Las cromonas se introdujeron en clínica como broncodilatadores, y vasodilatadores coronarios, pero a la dosis utilizada provocaban una frecuente irritación gastro-intestinal. Se observó que un derivado sintético, el cromoglicato disódico (CGDS) inhibió la respuesta broncoconstrictora inducida por antígeno en el asma alérgico, así que se propuso su uso como antiasmático. El nedocromil sódico es otro medicamento de este grupo que se introdujo posteriormente.

### 2.2.1. Mecanismo de acción (Tabla 6)

No está absolutamente claro como actúan CGDS y nedocromil, lo que quizá junto su moderada potencia como antiasmáticos haya contribuido a que en el momento actual no sean medicamentos muy utilizados.

Estabilización de la membrana del mastocito
Bloquea la liberación del factor quimiotáctico de los neutrófilos en la anafilaxia
Disminuye el número de células inflamatorias en pulmón
Inhibe protein-quinasa C
Inhibe la activación de céls inflamatorias
Disminuye hiperrrespuesta bronquial
Bloquea la reacción asmática inmediata, y tardía
Disminuye la permeabilidad de la vía aérea
Inhibe los reflejos neuronales en el pulmón
Previene la disminución en densidad de los B-receptores
Inhibe los efectos broncoconstrictores de las taquiquininas
Preserva el aparato mucociliar después de una broncoprovocación, o de un ataque asmático

*Tabla 6. Mecanismos postulados para el CGDS.*

### 2.2.2. Uso clínico

Hace aproximadamente 40 años el tratamiento del asma se basaba en broncodilatadores, y corticoides orales, por lo que el CGDS fue recibido con gran expectación dado su comportamiento como agente estabilizador de la membrana del mastocito, fueron medicamentos muy utilizados durante un tiempo, hasta que los

esteroides inhalados adoptaron su papel como antiinflamatorios princeps en el tratamiento del asma.

En el asma leve-moderado, posiblemente las cromonas pudieran jugar un importante papel, bien solas, o bien unidas a corticoides, y podrían ser medicamentos de primera elección, en niños y adolescentes, cuando queramos minimizar o evitar el uso de corticoides. En general estos medicamentos se utilizan mucho menos dado que la mayoría de trabajos demuestran un mejor perfil de eficacia para los corticoides. En una revisión Cochrane de 2006 se postuló la superioridad de los corticoides sobre CGDS, “Los CSI fueron superiores al CGS en las medidas de función pulmonar y el control del asma, tanto en los adultos como en los niños con asma crónica”.

Este tipo de medicamentos podría seguir desempeñando un papel terapéutico en niños, y adolescentes, cuando quiera obviarse o disminuir el uso de corticoides, son eficaces también en cuanto a prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio físico. En el momento actual no se comercializa en España ningún preparado de CGDS, ni de nedocromil para uso inhalado bronquial.

### 2.3. Betaadrenérgicos

Medicamentos con esta acción se han utilizado para aliviar el broncoespasmo desde hace largo tiempo. Los  $\beta_2$  agonistas son los broncodilatadores más efectivos de los que disponemos, y uno de los medicamentos universalmente más utilizados como antiasmáticos. Existen  $\beta_2$  de acción corta, utilizados selectivamente para el tratamiento de las crisis, y  $\beta_2$  de acción larga, cuyo uso se propugna como tratamiento de fondo, unidos a corticoides.

Como su nombre indica son estimulantes específicos del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , y tienen una acción fundamentalmente broncodilatadora, actuando directamente sobre músculo bronquial, pero exhiben también un cierto efecto antiinflamatorio inhibiendo la liberación de mediadores desde mastocitos, basófilos, y eosinófilos, mejoran el aclaramiento muco-ciliar, disminuyen la permeabilidad capilar, y dificultan la neurotransmisión colinérgica, que tendría un efecto broncoconstrictor.

De su efecto terapéutico se derivan efectos adversos como el temblor, que se debe a la estimulación de receptores  $\beta_2$  existentes en el músculo esquelético, a este efecto suele aparecer “tolerancia”, y disminuye tras un tiempo de tratamiento; inducen también taquicardia, y “palpitaciones”, como respuesta a su efecto vasodilatador, o por estimulación de receptores  $\beta_2$  en miocardio. Todos los  $\beta_2$  agonistas alargan el intervalo QT, y pueden inducir arritmias en individuos susceptibles, los  $\beta_2$  menos selectivos se relacionaron con muertes por asma, y sigue sin estar muy claro hasta que punto el uso de estos medicamentos pudo colaborar al desenlace fatal – ya que eran pacientes con un asma severo, que per se tiene un cierto grado de mortalidad.

El receptor adrenérgico pertenece a la superfamilia de receptores asociados a la proteína G, una vez que se le une el agonista, la proteína se activa ligando GTP, este GTP es hidrolizado a GDP ocurriendo simultáneamente la activación de adenilciclase, y aumentando el AMPc, este cataliza la activación de protein quinasa A, que fosforila proteínas reguladoras del tono muscular, provocando una entrada de Calcio al interior de la célula, y a su vez la relajación de la fibra muscular por desacoplamiento actina/miosina.

El receptor  $\beta_2$  es capaz de “desensibilizarse”, bien separándose de adenilciclase, internalizándose dentro de la célula, o fosforilándose, este fenómeno se entiende como un mecanismo de defensa frente a la hiperestimulación  $\beta_2$ .

Se reconocen varios polimorfismos en el receptor  $\beta_2$ , y estos han querido relacionarse con características particulares de algunos tipos de asma, o con respuestas específicas frente al tratamiento continuado con  $\beta_2$ , la relación de estos genotipos con las variaciones clínicas aún no está absolutamente establecida, pero probablemente en el futuro nos sirvan para individualizar más la terapéutica.

### **2.3.1. Agonistas $\beta_2$ de acción corta (BAAC=Beta agonistas de acción corta)**

**Salbutamol** (albuterol de los anglosajones) es el más utilizado, está comercializado para su uso inhalado, oral, SC, o incluso iv, cuando

se usa inhalado se consigue una broncodilatación significativa en 15 minutos, con un máximo a los 60-90 minutos, y una duración de acción de 3-6 horas, puede repetirse por tanto cada 6-4 horas, lo tenemos tanto en dispositivo presurizado, como en polvo seco. Es el  $\beta_2$  más utilizado para el tratamiento de las agudizaciones. En el momento actual no suele utilizarse por vía oral ya que se tolera mucho peor – aumentan los efectos adversos. No se utiliza iv salvo en unidades de críticos, y ocasionalmente como tratamiento para hiperkalemias tóxicas.

**Terbutalina**, equivalente al Salbutamol, comercializada en el momento actual solo en polvo seco.

### 2.3.2. Agonistas $\beta_2$ de acción prolongada (BAAL = Beta agonistas de acción larga)

**Salmeterol**, es similar al salbutamol, se añadió una cadena lateral para hacerlo más lipofílico, y conseguir que se ancle a la membrana celular, con lo que mantiene su acción durante aproximadamente 12 horas, su inicio de acción es relativamente lento (1-2 horas), y no se considera seguro utilizar más de 50  $\mu$ g/12 horas.

**Formoterol**, es menos lipofílico que salmeterol, con lo que existe suficiente fármaco en la fase acuosa que rodea la membrana celular, y puede unirse rápidamente al receptor, eso explica su inicio rápido de acción (1-3 minutos), y también su persistencia (12 horas), ya que se fija igualmente a la capa lipídica. Se considera seguro “aumentar” la dosis hasta un cierto nivel, y por ello puede utilizarse en terapia “SMART” (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) = tanto como tratamiento de la agudización, como tratamiento de fondo. Formoterol se considera igual de rápido, y no menos seguro que salbutamol/terbutalina.

Se ha descrito una cierta tolerancia al efecto broncodilatador de los BAAL, que interferiría además con el efecto broncodilatador de los BAAC, pero parece que no es clínicamente relevante, existirían genotipos del receptor que serían más sensibles a este efecto.

### 2.3.3. Terapia combinada

Se ha puesto de manifiesto que el uso de BAAL conjuntamente con corticoides como tratamiento de mantenimiento para el asma, es

netamente superior a su utilización como medicamentos aislados, por esto se comercializan juntos en el mismo dispositivo inhalador, en el momento actual existen varios preparados de salmeterol/fluticasona, formoterol/budesonida, y formoterol/beclometasona. Hoy día la terapia combinada se considera el estándar en el tratamiento del asma persistente moderada-grave.

Se acepta que los corticoides inhalados, y los BAAL utilizados conjuntamente tienen un efecto aditivo, y posiblemente sinérgico. Los BAAL potenciarían en cierta medida el efecto antiinflamatorio de los esteroides, y estos mantendrían la sensibilidad del receptor frente al efecto broncodilatador del Beta agonista.

#### **2.4. Antagonistas de los cisteinilleucotrienos**

Los leucotrienos (LT) son sustancias de naturaleza lipídica que provienen del metabolismo del ácido araquidónico de la membrana celular vía lipooxigenasa, se aislaron de leucocitos, y tienen tres dobles enlaces en su composición, de ahí su nombre. Los cisteinilleucotrienos (C4, D4, E4) contienen el aminoácido cisteína, tienen receptores específicos, y se han aislado 2 de ellos, el predominante en bronquio es el rCis-LT1, y se expresa fundamentalmente en macrófagos, y en células musculares lisas.

Los leucotrienos se implican en la fisiopatología del asma, disminuyen el aclaramiento mucociliar, aumentan la secreción de moco, favorecen la génesis de edema local, y atraen células inflamatorias, son un importante quimiotáctico para eosinófilos. Se ha demostrado que su poder broncoconstrictor es mil veces superior al de histamina, y el bronquio asmático es especialmente sensible a estos mediadores.

Hay dos grupos de fármacos para interferir con la acción de los leucotrienos, 1, medicamentos que inhiben la síntesis de los LT, y 2, agentes que bloquean el rCis-LT1, solo los segundos están disponibles en nuestro país para uso clínico. Los dos comercializados son el montelukast, y el zafirlukast, la experiencia de uso con el primero es netamente superior.

Se consideran medicamentos seguros, y eficaces para el tratamiento de mantenimiento del asma. Existen numerosos trabajos que demuestran que bloquean la respuesta tanto inmediata como tardía tras una broncoprovocación con antígeno, disminuyen el broncoespasmo inducido por ejercicio, y por aire frío, y disminuyen el broncoespasmo inducido por aspirina (en asmáticos con intolerancia a AINEs), si bien no lo inhiben totalmente.

Tienen un importante efecto antiinflamatorio que se suma, y complementa el de los corticoides. Son medicamentos globalmente muy seguros, y se están utilizando en niños desde la lactancia. Se ha descrito un amplio nº de efectos adversos potenciales que en la práctica no suponen un problema relevante. Se ha postulado que como no intervienen en procesos fisiológicos sino solo en patológicos, su inhibición no interfiere con ninguna función orgánica. Aparecieron algunas publicaciones que relacionaron el uso de montelukast con el desarrollo de Churg-Strauss, la teoría aceptada en el momento actual es que el tratamiento con montelukast mejoró el asma, lo que llevó a una disminución de los corticoides que facilitaron la aparición de la vasculitis que hasta ese momento estaba “larvada”, no se acepta una relación causa/efecto entre montelukast/Churg-Strauss.

Hay quien acepta su uso como medicamentos controladores de primera línea, incluso antes que los corticoides, sobre todo en niños, y está reconocido que en condiciones de práctica clínica real podrían ser tan eficaces como los corticoides inhalados a dosis bajas.

En asma de cierta severidad podrían utilizarse como medicamento ahorrador de esteroides, tienen además un efecto broncodilatador que se ha puesto de manifiesto en algunos trabajos, pueden utilizarse como medicamento coadyuvante para el tratamiento de la crisis, aunque está claro que su papel no es el tratamiento de las agudizaciones.

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos, que demuestran que montelukast disminuye la aparición de sibilantes asociados a infecciones víricas en niños, lo que ha abierto un importante campo de uso en pediatría.

Algún caso de tos como equivalente asmático también ha respondido a estos medicamentos.

La respuesta ante los antagonistas del receptor de cisteinileucotrienos es heterogénea, y hay pacientes que no mejoran gran cosa, esto se quiere relacionar con factores genéticos, hay individuos cuyos leucocitos generarían una escasa cantidad de LT, con lo que este tipo de medicamentos no serían muy eficaces. Se propugna hacer un ensayo terapéutico, y retirarlos si no se objetiva respuesta.

Las ventajas teóricas de este tipo de medicamentos con respecto a los corticoides inhalados serían:

1. Uso oral, con posible mejor cumplimiento.
2. Uso en monoterapia.
3. Muy seguros, no taquifilaxia.
4. Eficaz en broncospasmo infantil asociado a infección viral

Las indicaciones de uso de este tipo de medicamentos por tanto podrían ser:

1. Primera línea en asma persistente leve, como escalón previo a corticoides.
2. Tratamiento preventivo en niños, solos o asociados a otros.
3. En asma infantil episódica frecuente, o inducida por ejercicio, cuando se considere un Tto. Profiláctico.
4. Tratamiento coadyuvante en asma persistente leve-moderada, que no se ha controlado con corticoides a dosis bajas, (serían una opción antes de subir la dosis de corticoides).
5. Tratamiento coadyuvante en asma persistente moderado-grave, cuando queramos disminuir corticoides inhalados.
6. Cuando tengamos un mal cumplimiento de corticoides inhalados.
7. Pacientes no bien controlados con corticoides inhalados, y o que toleren mal los BAAL.
8. Pacientes con intolerancia a AINEs, serían al menos en teoría los más respondedores a antileucotrienos (esto no ocurre siempre en la práctica).
9. Asma inducida por ejercicio, serían alternativa frente a B2, y a cromonas.
10. Asma con rinitis asociada.
11. Niño con agudizaciones de asma inducidas por infección viral.

## 2.5. Xantinas – Inhibidores de las fosfodiesterasas

Este tipo de medicamentos se han utilizado durante largo tiempo como antiasmáticos, actualmente no son fármacos de primera línea, debido a que disponemos de broncodilatadores mucho más eficaces tipo  $\beta_2$ , y a que su manejo no era fácil por su estrecho margen terapéutico.

Ultimamente se están empezando a utilizar algo más porque se ha comunicado un cierto papel antiinflamatorio.

La aminofilina se utilizó durante años vía iv como tratamiento para la crisis, su equivalente teofilina era el medicamento utilizado por vía oral, en este momento está disponible en preparaciones retardadas que simplifican su manejo.

### 2.5.1. Acciones farmacológicas

La potencia broncodilatadora es baja, sobre todo si la comparamos con los  $\beta_2$ . Se ha descrito un efecto antiinflamatorio, y el tratamiento crónico con este medicamento disminuye la hiperreactividad frente a broncoconstrictores directos e indirectos, y el broncoespasmo inducido por ejercicio, es capaz también de disminuir el infiltrado inflamatorio en la pared del bronquio. Estos efectos se consiguen a lo que antes se consideraban concentraciones “subterapéuticas”, por debajo de 10 microgr/mL, con lo que los efectos adversos son mínimos o inexistentes.

### 2.5.2 Mecanismos de acción

El mecanismo íntimo de acción no es bien conocido, se implican la inhibición no específica de isoenzimas de fosfodiesterasa, y el bloqueo de receptores de adenosina; la inhibición de fosfodiesterasa más que con efectos broncodilatadores se relaciona en el momento actual con los efectos tóxicos (náuseas, vómitos, arritmias) del medicamento. La teofilina parece tener un efecto sinérgico cuando se usa en combinación con corticoides, provocando una deacetilación de histonas, y haciendo más difícil la síntesis de factores proinflamatorios.

### 2.5.3. Uso actual de teofilina

Uso testimonial en el tratamiento de la crisis, solo en cuadros muy severos, que no han respondido al resto del tratamiento.

La indicación más aceptada ahora es su uso conjunto con corticoides en asma persistente que no se ha controlado con los esteroides solos, su efecto sería equivalente a agregar un  $\beta_2$  de acción larga, y resultaría bastante más barato, esto no está generalmente aceptado, y hay trabajos que muestran mayor eficacia de la mezcla corticoide/ $\beta_2$ .

Este tipo de medicamentos podría ser una salida en pacientes incapaces de usar ningún inhalador.

### 2.5.4. Inhibidores de fosfodiesterasas

Se han descrito 9 tipos de fosfodiesterasa (PDE), el bloqueo de estas enzimas provoca un aumento de AMPc, y GMPc, que son los responsables del efecto terapéutico.

Se acepta que los inhibidores selectivos de PDE4 podrían tener un efecto antiinflamatorio en asma, y algunos como el roflumilast han superado la fase de investigación preclínica y se han comercializado – su uso estaría aprobado en el momento actual solo en EPOC.

## 2.6. Anti IgE (omalizumab)

El omalizumab es una IgG humanizada procedente de ratón, que tiene una alta afinidad por el fragmento Fc de la IgE humana, con lo que se une a la IgE circulante e impide que esta pueda depositarse en la superficie de mastocitos, basófilos, y otras células implicadas en respuesta inmune, finalmente lo que ocurre es que la respuesta de hipersensibilidad de tipo I queda inhibida o en gran medida interferida. Se dosifica según peso, y nivel de IgE total en el paciente en cuestión, y se administra cada 15 o 30 días vía SC.

Este tipo de tratamiento es eficaz en cualquier proceso en el que la IgE desempeñe un papel patogénico, y cada vez hay más evidencia bibliográfica en este sentido.

En el momento actual en nuestro país la única indicación autorizada por la Agencia Española de Medicamentos para uso de este fármaco es el asma alérgico persistente severo, con VEF1 menor del 80% del teórico, y que no haya respondido a todo el resto de medidas terapéuticas.

El inconveniente principal de este tipo de tratamiento (como todo el resto de monoclonales) es su precio, que hace que haya que seleccionar muy bien a que paciente se le va administrar.

## Bibliografía

- 1) GARCÍA DUMPIERREZ, A., et al, (2005), «*Corticosteroides y cromonas*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.16, Barcelona, MRA, pp. 273-292.
- 2) QUIRCE CANCEDO, S., (2005), «*Beta-agonistas, y terapia combinada*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.17, Barcelona, MRA, pp. 293-308.
- 3) NIETO GARCÍA, A., et al, (2005), «*Antagonistas de los cisteinil leucotrienos*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.18, Barcelona, MRA, pp. 309-330.
- 4) OLAGUIBEL RIVERA, J.M., (2005), «*Inhibidores de las fosofodiesterasas*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.17, Barcelona, MRA, pp. 331-338.
- 5) Varios autores, (2007), «*Principios de farmacoterapia en las enfermedades alérgicas*», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo I, cap. 13 a 16, Majadahonda, Ergón, pp. 261-328.
- 6) *Guía Española de Manejo del Asma – GEMA*. <http://www.gemasma.com/>
- 7) *Global Initiative for asthma*. <http://www.ginasthma.org/>
- 8) *British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>





# **CAPÍTULO XII**

## **Tratamiento práctico del asma basado en el control de la enfermedad**

**José María Vega Chicote**

## 1. Introducción

El tratamiento del asma persigue, como en cualquier enfermedad crónica, minimizar al máximo los síntomas de la enfermedad y conseguir para el paciente la mayor calidad de vida posible con el menor tratamiento necesario y con la mínima cantidad de efectos adversos.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento del asma van dirigidos a lograr el control de la enfermedad, disminuyendo los síntomas y previniendo, en lo posible, el deterioro de la función pulmonar, con escasos efectos sobre el curso evolutivo de la misma, exceptuando en este punto a la inmunoterapia específica. En el momento actual disponemos de fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores muy eficaces con un mínimo de efectos secundarios, lo que en teoría haría posible que los enfermos asmáticos pudieran ser controlados con gran facilidad, pero la realidad es que la morbimortalidad asociada al asma continúa siendo un grave problema de salud.

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 y se cumplen los objetivos del tratamiento<sup>1</sup>. Esto refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma. Aunque el término “control” es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar. No obstante, hay que tener en cuenta otro factor que difiere de un paciente a otro, que es la respuesta al tratamiento o la facilidad y la rapidez con las que se alcanza el control<sup>2</sup>.

En función del grado de control se ha dividido el asma en tres grupos, de forma arbitraria: bien controlada, parcialmente controlada y no controlada (tabla 1). No obstante, esta clasificación no ha sido validada desde el punto de vista clínico. Algunos pacientes pueden tener un buen control de los síntomas y de la función pulmonar y al mismo tiempo tener exacerbaciones frecuentes, otros, por el contrario, pueden tener síntomas diarios, que limiten sus actividades y pocas exacerbaciones. Esto debe tenerse en cuenta al valorar el control y de cara al tratamiento.

Por eso se habla de dos aspectos fundamentales en el tratamiento del asma: alcanzar el **CONTROL ACTUAL**: las manifestaciones diarias de la enfermedad y disminuir el **RIESGO FUTURO**, que serían las consecuencias que derivarían a largo plazo (tabla 2).

	<b>BIEN controlada</b> (todos los siguientes)	<b>PARCIALMENTE controlada</b> (cualquier medida en cualquier semana)	<b>MAL controlada</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Síntomas nocturnos/despertares</b>	Ninguno	Cualquiera	
<b>Necesidad medicación de alivio (rescate)</b> (agonista $\beta_2$ adrenérgico de acción corta)	Ninguna o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	
<b>Función pulmonar</b> – FEV <sub>1</sub> – PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del valor teórico $< 80\%$ del mejor valor personal	
<b>Cuestionarios validados de síntomas</b> – ACT – ACQ	$\geq 20$ $\leq 0,75$	16-19 $\geq 1,5$	$\leq 15$ no aplicable
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	$\geq 1$ /año	$\geq 1$ en cualquier semana

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

Tabla 1. Clasificación del control del asma en adultos.

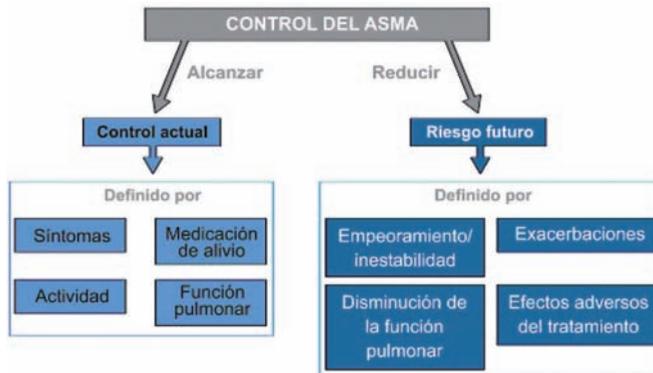


Tabla 2. Aspectos fundamentales en el tratamiento del asma

El **control actual** se alcanzaría disminuyendo al mínimo la presencia de síntomas y el uso de medicación de rescate, manteniendo la función pulmonar lo más normal posible, sin limitaciones en la vida diaria (actividad familiar, social, laboral o escolar) ni en el ejercicio físico y satisfaciendo las expectativas del paciente.

Se disminuiría el **riesgo futuro**, si se evitaran las exacerbaciones graves, las visitas a los Servicios de Urgencias y las hospitalizaciones, la pérdida progresiva de función pulmonar y utilizando una tratamiento óptimo con mínimos o nulos efectos adversos.

Antes de comenzar el tratamiento del asma hay que determinar la gravedad; si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento se debe valorar la gravedad en función de los síntomas, uso de tratamiento de rescate, exacerbaciones y función pulmonar, y utilizarla como guía para elegir el tratamiento de inicio (tabla 3). Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad se determina en función de los requerimientos mínimos de medicación para mantener el control. De tal forma, los pacientes controlados con el tratamiento del primer escalón 1 tendrían asma intermitente, los del escalón 2 asma persistente leve, los de los escalones 3 y 4 asma persistente moderada y los de los escalones 5 y 6 asma persistente grave (tabla 4).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio</b> (agonista $\beta_2$ adrenérgico de acción corta)	No (dos días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar (FEV<sub>1</sub> o PEF) % teórico</b>	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 3. Clasificación de la gravedad del asma en adultos

GRAVEDAD	INTERMITENTE	PERSISTENTE		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

Tabla 4. Clasificación del asma según necesidad de tratamiento para su control

Una vez iniciado el tratamiento, el manejo clínico-terapéutico del asma debe dirigirse a lograr y mantener el control. Por tanto, el grado de control guiará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, según los pasos o escalones terapéuticos que se muestran en la tabla 5.

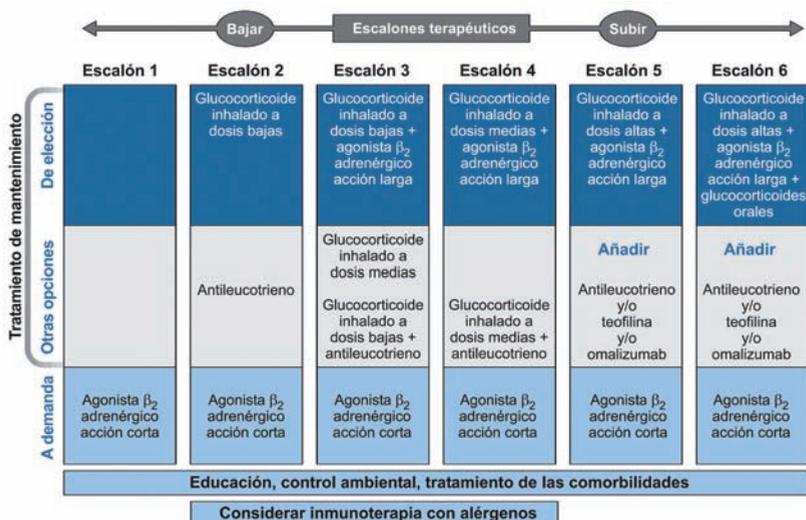


Tabla 5. Escalones terapéuticos del tratamiento del asma.

## 2. Métodos de medición del control

La manera fundamental de valorar el control del asma es la visita médica continuada de seguimiento. En esta visita se preguntará acerca de la frecuencia de síntomas, objetivándose los signos de actividad de la enfermedad, el número de exacerbaciones y visitas a Urgencias, la afectación de la enfermedad en la vida

diaria y la actividad del paciente, posibles efectos adversos y, por último, el cumplimiento del tratamiento, incluyendo un recuerdo del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

Para facilitar la evaluación del control se han desarrollado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. Algunos han sido validados y adaptados culturalmente para su uso en España: el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ).

El ACT tiene una validación más detallada para su uso diario, cuenta con puntos de corte bien definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 19 se corresponde adecuadamente con asma bien controlada, puntuaciones entre 19 y 16 con asma parcialmente o no bien controlada y puntuaciones inferiores a 15 con asma mal controlada<sup>3</sup>.

También existen cuestionarios para medir la calidad de vida, pero estos no se recomiendan para su empleo en la práctica diaria; su uso resulta más adecuado en el ámbito de la investigación que en el de la práctica clínica..

### **Recomendaciones guía GEMA**

- La gravedad del asma se establecerá al inicio, cuando el paciente no recibe tratamiento. Si el paciente ya está siendo tratado, la gravedad se determinará en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento para lograr el control.
- El control debe ser evaluado de forma periódica y el tratamiento debe ajustarse para alcanzar y mantener el control. El control tiene dos componentes fundamentales: el control actual y el riesgo futuro.
- Es conveniente determinar el nivel de control del asma mediante visitas médicas regulares de seguimiento que consten de una anamnesis bien dirigida y completa, un examen físico detallado y una espirometría forzada.
- Se puede valorar el nivel de control de forma objetiva mediante cuestionarios validados de síntomas (ACT y ACQ) y, en casos individualizados, mediante la medición de biomarcadores inflamatorios.

### 3. Objetivos del tratamiento del asma

En el dominio control actual:

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Uso de agonista b2 adrenérgico de acción corta no más de dos días a la semana.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.
- Sin restricciones en la vida cotidiana y para realizar ejercicio físico.
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.

En el dominio riesgo futuro:

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.
- Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar.
- Evitar los efectos adversos del tratamiento.

Para conseguir estos objetivos se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación del paciente.

#### 3.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, sin olvidar las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Si el asma no se encuentra bien controlada, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control. Si el asma ha estado controlada durante al menos tres meses, el tratamiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control.

Los escalones de tratamiento para el control del asma se reflejan en la tabla 5.

Los fármacos para tratar el asma se dividen en 2 grupos:

- De rescate:  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta inhalados (de elección) y anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio). Se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción
- De control o mantenimiento: incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). Las cromonas han caído en desuso por su menor eficacia. Deben administrarse a diario durante periodos prolongados.

### **3.1.1. Agonistas $\beta_2$ de acción rápida**

Son los fármacos de elección para disminuir los síntomas agudos. Son útiles también en la prevención del asma por ejercicio. La frecuencia con que se usan es un indicador de la necesidad de otros tratamientos de control. Habitualmente se emplean por vía inhalatoria, aunque pueden usarse también por vía oral en algunos pacientes incapaces de usar inhaladores. Los más utilizados son: salbutamol y terbutalina, de rápido inicio y corta duración de acción.

### **3.1.2. Anticolinérgicos inhalados**

Menos potentes, con un inicio de acción más lento. Pueden ser útiles en pacientes que tienen efectos adversos con los agonistas  $\beta_2$  (temblores, taquicardia) y también parece que tienen un pequeño efecto añadido en la broncodilatación asociándolos a los anteriores. El más utilizado es el bromuro de ipratropio y, recientemente, el tiotropio.

### **3.1.3. Corticoides inhalados (CI)**

Son los medicamentos más efectivos en el tratamiento de mantenimiento. Reducen la inflamación de la vía aérea, producen una disminución de la hiperreactividad bronquial, mejoran la función pulmonar, disminuyen la sintomatología, la frecuencia y la gravedad de las reagudizaciones y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Su introducción precoz pudiera prevenir o disminuir la remodelación de la vía aérea y la limitación crónica al flujo aéreo, siendo la medicación de elección en los pacientes con asma persistente de

cualquier nivel de gravedad. A pesar de ello, su utilización preventiva no es capaz de prevenir la aparición de la enfermedad, ni su uso intermitente es capaz de evitar la progresión a asma persistente en niños<sup>4,5</sup>.

Los glucocorticoides son distintos en potencia y biodisponibilidad tras la inhalación pero hay pocos estudios comparativos. Una aproximación a las dosis equipotentes puede verse en la tabla 6.

Fármaco	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Mometasona furoato	200-400	401-800	801-1.200

*Tabla 6. Dosis equipotentes de corticoides inhalados.*

La mayor parte de los asmáticos se podrán controlar con dosis bajas de esteroides y dado que la curva dosis-respuesta para estos medicamentos es relativamente plana, las dosis más elevadas aumentarán los efectos secundarios sin aumentar en la misma proporción el beneficio para el control de la enfermedad, por lo que, en general, se recomienda asociar otro medicamento de control antes de aumentar la dosis de estos. No obstante, algunos pacientes con asma grave necesitan tratamientos prolongados con altas dosis de esteroides inhalados tanto para disminuir el uso de esteroides orales, como para prevenir la aparición de reagudizaciones. No debemos olvidar que el perfil de seguridad es mucho mejor para los corticoides inhalados que para los orales, aunque tratamientos prolongados con altas dosis de los primeros pueden producir efectos secundarios sistémicos (fragilidad cutánea, afectación del eje suprarrenal, osteoporosis, afectación del crecimiento, cataratas, etc.); de todas formas, parece que el efecto a nivel sistémico es menor para la fluticasona y la budesonida que para la beclometasona<sup>6</sup>.

### **3.1.4. Antagonistas de los cisteinil-leucotrienos**

En este grupo, el más utilizado en España es el Montelukast, que tiene la ventaja de ser utilizado por vía oral en dosis única, con muy escasos efectos secundarios.

Tienen un efecto broncodilatador y antiinflamatorio, en general pequeño, menor que dosis bajas de CI, aunque el efecto no es uniforme en todos los pacientes, produciendo una disminución de los síntomas y las exacerbaciones, mejorando la función pulmonar.

Existen pruebas de que asociados a CI pueden disminuir la dosis de estos o mejorar el control del asma. A corto plazo la asociación CI- $\beta_2$  de larga duración parece ser más efectiva que la asociación CI-montelukast<sup>7</sup>, aunque a largo plazo pudieran ser equivalentes<sup>8</sup>. Algunos pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos pueden responder bien a este tratamiento.

### **3.1.5. Agonistas $\beta_2$ de acción prolongada**

Son medicamentos broncodilatadores con un efecto superior a las 12 horas, durante las cuales también protegen contra los estímulos broncoconstrictores. Existen dos fármacos en este grupo que se usan por vía inhalada:

- Salmeterol: Comienzo de acción lento (20-45 min) efecto prolongado (12 h.)
- Formoterol: Comienzo de acción rápido (3-5 min) y efecto prolongado (12 h.)

Producen relajación del músculo de la vía aérea, aumentan el aclaramiento de moco, disminuyen la permeabilidad muscular y pueden modular la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, dudándose de que también tengan un mínimo efecto antiinflamatorio con el uso prolongado<sup>9</sup>. Los efectos secundarios incluyen taquicardia, temblor e hipokaliemia.

Son los medicamentos de elección para asociar a los corticoides inhalados a dosis bajas cuando estos no pueden controlar el asma, siendo más recomendable esta asociación que aumentar la dosis de esteroides, ya que se produce una sinergia que mejora el control del asma<sup>10</sup>. Algunos estudios han demostrado que se puede obtener un control total del asma en un gran número de pacientes si utilizamos una estrategia de uso continuo y a dosis adecuadas de salmeterol-fluticasona<sup>11</sup>. En cualquier caso, estos medicamentos no deben utilizarse nunca en el asma como terapia única, sino siempre asociados a esteroides. La comercialización de

dispositivos de inhalación con combinaciones fijas ha mejorado el cumplimiento del tratamiento y el control del asma.

### **3.1.6. Metilxantinas de liberación retardada**

Poseen un estrecho rango terapéutico, muestran una eficacia discreta como broncodilatadores y como antiinflamatorios y pueden causar efectos adversos, aunque algunos estudios han demostrado su eficacia a dosis bajas. Se utilizan como terapia añadida en el asma moderada o grave.

### **3.1.7. Anti-IgE (Omalizumab)**

Los anticuerpos monoclonales anti-IgE han sido introducidos recientemente en el tratamiento del asma. Su mecanismo de acción se basa en bloquear los efectos que la IgE produce sobre las células efectoras.

Se administra por vía subcutánea y está indicado en el asma alérgica grave o moderada-grave, con IgE elevada, que no se controla adecuadamente. Reduce el uso de corticoides orales e inhalados, disminuye los síntomas, las exacerbaciones y la necesidad de fármacos de rescate<sup>12</sup>. Hasta el momento, parece que no tiene efectos secundarios importantes, pero el coste de este tratamiento es un factor que limita su uso.

### **3.1.8. Recomendaciones guía GEMA**

- En pacientes con síntomas de asma, y en cualquiera de los escalones terapéuticos, se recomienda utilizar un agonista b2 adrenérgico de acción corta a demanda para el alivio rápido de los mismos.
- Los agonistas b2 adrenérgicos de acción corta, administrados con una antelación de unos 10-15 minutos, son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio físico.
- Se recomienda emplear agonistas b2 adrenérgicos de acción corta inhalados administrados a demanda para el tratamiento del asma intermitente (escalón 1).
- El tratamiento de elección en el asma persistente leve (escalón 2) es un glucocorticoide inhalado a dosis bajas utilizado de forma regular. Se pueden considerar como tratamiento alternativo los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.

- En el asma persistente moderada se recomienda como tratamiento de elección la combinación de un glucocorticoide a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) con un agonista b2 adrenérgico de acción larga inhalados.
- En el asma persistente moderada puede considerarse, como alternativa, un glucocorticoide inhalado a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) asociado a un antagonista de los receptores de los leucotrienos.
- La combinación budesónida/formoterol puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda. Con esta forma de tratamiento se consigue una reducción de las exacerbaciones y una mejoría de los síntomas diarios, incluso con una reducción en la dosis de glucocorticoides.
- En el asma persistente grave (escalón 5) se recomienda como tratamiento de elección un glucocorticoide inhalado a dosis altas en combinación con un agonista b2 adrenérgico de acción larga.
- En pacientes con asma alérgica grave mal controlada, considerar la utilización de omalizumab.
- En el asma grave mal controlada, a pesar de utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados y un agonista b2 adrenérgico de acción larga (escalón 6), con o sin otros fármacos de mantenimiento, es necesario considerar la adición de glucocorticoides orales.
- La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma. El uso de cámaras espaciadoras evita el problema de la coordinación entre la pulsación y la inspiración, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial.

## 4.1. Inmunoterapia y medidas generales de evitación

### 4.1.1. Inmunoterapia

Las vacunas terapéuticas para el tratamiento del asma son útiles en el asma bronquial alérgica<sup>13</sup>. Grado de recomendación A, basado en los niveles de evidencia. La inmunoterapia ha demostrado ser capaz de disminuir los síntomas y el consumo de medicación, así como de producir una disminución de la hiperrespuesta bronquial específica<sup>14</sup> e inespecífica.

Por otro lado, es el único tratamiento que puede modificar el curso natural del asma; las indicaciones y contraindicaciones se recogen en el informe de la Organización Mundial de la Salud<sup>15</sup>.

La inmunoterapia debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción.

Por el momento no existen estudios comparativos coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional. No obstante, la inmunoterapia aporta como ventajas adicionales el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento<sup>16</sup>, el freno de la progresión de la rinoconjuntivitis alérgica por pólenes al desarrollo de asma<sup>17</sup> o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles<sup>18</sup>.

#### **4.1.2. Medidas generales**

##### **a) Evitar la exposición a irritantes inespecíficos**

El más importante es el humo del tabaco. Se debe insistir en el abandono del hábito tabáquico (informar y aconsejar al paciente, prestándole ayuda psicológica y farmacológica si precisara) y evitar las situaciones de fumador pasivo. Evitar la contaminación atmosférica, el ejercicio físico y la estancia al aire libre en días de elevada polución. Mantener los edificios bien ventilados y con los sistemas de aire acondicionado en buen estado y los filtros limpios. Evitar la inhalación de humos (chimeneas), aerosoles (limpiadores y ambientadores), vapores de aceite, etc.

##### **b) Control de infecciones**

Las infecciones virales respiratorias pueden exacerbar y desencadenar crisis de asma, siendo el virus sincitial respiratorio el más frecuente en niños, y el rinovirus en adultos. Otros virus como el de la influenza, parainfluenza, adenovirus y coronavirus también pueden estar implicados.

Se debe indicar la vacuna antigripal a los adultos con asma persistente moderada o grave. Pero, ni en niños ni en adultos se ha demostrado un efecto beneficioso ni perjudicial de la vacuna antigripal sobre el asma en una reciente revisión<sup>19</sup>. No hay pruebas que justifiquen la vacunación antineumocócica en asmáticos.

### **c) Evitar medicamentos que pueden agravar el asma**

Los más importantes son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La intolerancia a ellos es más frecuente en adultos con asma no alérgica y poliposis nasal. En estos pacientes se deberían administrar solo bajo estrecha supervisión médica.

Los pacientes que usan habitualmente AINE pueden continuar tomándolos pero se les debe advertir que pueden desarrollar intolerancia en cualquier momento, por lo que cualquier empeoramiento de su enfermedad tras la toma de AINE debería ser estudiado.

Habitualmente se puede utilizar Paracetamol o inhibidores de la COX<sub>2</sub>, aunque tampoco todos los asmáticos toleran estos fármacos, por lo que en ocasiones puede ser necesario realizar pruebas de tolerancia o incluso desensibilización a AINE.

Beta-bloqueantes, producen broncoespasmo, incluso cuando son usados como colirios. En general, deben ser evitados en los asmáticos.

Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) causan con frecuencia tos crónica, pero su papel en el agravamiento del asma no es tan evidente.

### **d) Alimentos y aditivos**

Los sulfitos (utilizados muy frecuentemente como conservantes) pueden producir cuadros de broncoconstricción al liberar dióxido de azufre y han sido implicados en exacerbaciones graves de asma, por lo que deben ser evitados. El papel de otros aditivos como la tartrazina o el glutamato no está tan claro.

La alergia a alimentos puede también originar broncoespasmo, generalmente en el contexto de una reacción anafiláctica, especialmente en niños con sensibilización a huevo, leche, pescado o frutos secos.

### **e) Reflujo gastroesofágico**

El reflujo ha sido implicado en el mal control del asma, pero el tratamiento del mismo no está definido que pueda tener influencia

en el curso o el control del asma. Algunos pacientes pueden mejorar pero es imposible de predecir cual se beneficiará del tratamiento<sup>20</sup>.

#### **f) Obesidad**

Se debe recomendar a los asmáticos obesos que adelgacen, ya que así mejora el control de su enfermedad<sup>21</sup>.

#### **g) Rinitis**

Asma y rinitis frecuentemente coexisten en el mismo paciente. En ambos existe un proceso inflamatorio de la vía aérea. El tratamiento de la rinitis mejora el control del asma<sup>22</sup>.

### **4.1.3. Recomendaciones guía GEMA**

- En el asma alérgica se recomienda estudiar las posibles sensibilizaciones del paciente a distintos alérgenos.
- En el asma alérgica por ácaros no se recomienda realizar medidas aisladas de control ambiental.
- En el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones 2-4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes, que sea clínicamente relevante y se utilicen extractos bien estandarizados, se recomienda la inmunoterapia con alérgenos.
- La inmunoterapia con alérgenos debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción adversa.

### **4.2. Educación del paciente**

No debemos olvidar que la educación del paciente es una parte fundamental del tratamiento. El paciente tiene que conocer su enfermedad, para que con las instrucciones del médico y un plan de autocuidados, pueda mejorar su calidad de vida. El mejor cumplimiento terapéutico y el saber cómo modificar su tratamiento en función de la evolución de la enfermedad, disminuirán la morbimortalidad del asma y el gasto sanitario que estos pacientes realizan<sup>23</sup>.

Es importantísimo que exista una comunicación fluida entre el médico y el paciente. La comunicación reiterada y las revisiones frecuentes mejoran la adhesión al tratamiento. Los enfermos deben poder expresar sus inquietudes y expectativas con respecto a su enfermedad. La información, por si sola, no es suficiente; no mejora la evolución ni disminuye el uso de recursos.

Un plan de autocuidados por escrito, teniendo en cuenta el nivel cultural de los enfermos es esencial.

Un programa de educación en asma debería incluir:

1. El conocimiento de la enfermedad y la manera de reconocer la gravedad de las distintas situaciones.
2. Los principales estímulos que son capaces de producir la inflamación de la vía aérea y de los que producen broncoespasmo.
3. Los objetivos a alcanzar con el tratamiento y el modo de conseguirlos.
4. Los criterios para reconocer el control del asma.
5. Como iniciar el tratamiento de una exacerbación (medicamentos, cuando y donde acudir en caso de que se necesite).
6. Información sobre los fármacos prescritos: utilización, modo de actuación y efectos secundarios.
7. Un entrenamiento con inhaladores (medidores de pico de flujo, si se usan).
8. Una lista de recursos educativos disponibles (material, direcciones de internet, asociaciones de pacientes, etc).

#### **4.2.1. Planes de autocuidados**

Se conocen así las normas de actuación que debe conocer el paciente para modificar el tratamiento en función de la evolución de su enfermedad. Deben ser instrucciones escritas que prevean tanto cambios en la medicación de control como el tratamiento de las posibles exacerbaciones. Se sabe desde hace tiempo que los planes de acción escritos individualizados basados en la medida del pico de flujo son equivalentes a los planes de acción basados en los síntomas.

Es conocido que la mayor parte de los asmáticos se automedican en las reagudizaciones y que, además, un retraso en el inicio del tratamiento una agudización del asma aumenta la morbimortalidad

del asma. De cualquier forma, para que estos planes sean útiles es necesario que el paciente sea capaz de detectar que el control de su asma se ha deteriorado: aumento de síntomas o del uso de  $\beta_2$ , despertares nocturnos, etc.

Existen varios planes de autocuidados publicados: UK National Asthma Campaign Plan (<http://www.asthma.org.uk>), International Asthma Management Plan (<http://www.nhlbi.nih.gov>) New Zealand “Credit Card” System (<http://www.asthmanz.co.nz>); aunque siempre tendremos que adecuarlos a las características y necesidades del paciente concreto, revisándolos en cada visita.

#### 4.1.2. Recomendaciones guía GEMA

- Los pacientes con asma deberían seguir un **programa de educación** formal de su enfermedad. Las acciones únicamente informativas no se han mostrado eficaces.
- Se recomienda proporcionar a los pacientes con asma un **plan de acción** por escrito, con el objetivo de detectar precozmente el agravamiento del asma y poder instaurar acciones para su rápida remisión.

#### Bibliografía

- 1) TAYLOR, D.R., et al. (2008), «A new perspective on concepts of asthma severity and control», Eur Respir J 32, pp. 545-54.
- 2) STOLOFF, S.W., BOUSHEY, H.A. (2006), «Severity, control, and responsiveness in asthma», J Allergy Clin Immunol 117, pp. 544-8.
- 3) VEGA, J.M., et al. Covalair Investigator Group. (2007), «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT) », J Asthma 44, pp. 867-72.
- 4) GUILBERT, T.W., et al. (2006), «Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma», N Engl J Med 354, pp. 1985-97.
- 5) BISGAARD, H., et al. (2006), «Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing», N Engl J Med 354, pp. 1998-2005.
- 6) LIPWORTH, B.J. (1999), «Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis», Arch Intern Med 159, pp.941-55.

- 7) RINGDAL, N., et al. International Study Group. (2003), «The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma», *Respir Med.* 97(3), pp. 234-41.
- 8) BJERMER, L., et al. (2003), «Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial», *BMJ* 327, pp.891-7.
- 9) LI, X., et al. (1999), «An antiinflammatory effect of salmeterol, a longacting beta(2) agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 160, pp. 1493-9.
- 10) WOOLCOCK A, et al. (1996), «Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids», *Am J Respir Crit Care Med* 153, pp. 1481-8
- 11) BATEMAN, E.D., et al. (2004), «Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-44.
- 12) HUMBERT M, et al. (2005), «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* 60,pp. 309-316.
- 13) ABRAMSON, M.J., PUY, R.M.,WEINER, J.M. (2003), «Allergen immunotherapy for asthma», *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858. CD001186.
- 14) AMEAL, A., et al. (2005), «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy* 60, pp. 1178-83.
- 15) BOUSQUET, J., LOCKEY, R.F., MALLING, H.J., eds. (1998), «WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 44,Supp 53.
- 16) DURHAM, S.R., et al. (1999), «Long-term clinical efficacy of grasspollen immunotherapy», *N Engl J Med.* 341, pp. 468-75.
- 17) JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-8.

- 18) PAJNO, G.B., et al. (2001), «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A sixyear follow-up study», Clin Exp Allergy 31, pp.1392-7.
- 19) CATES, C.J., et al. (2004), «Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review) », En: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2004;(2):CD000364
- 20) COUGHLAN, J.L., GIBSON, P.G., HENRY, R.L. (2001), «Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review», Thorax 56, pp. 198-204.
- 21) STENIUS-AARNIALA, B., et al. (2000), «Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study», BMJ 320, pp. 827-32.
- 22) BOUSQUET, J., CAUWENBERGE, P., KHALTAEV, N. (2001), «Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report», J Allergy Clin Immunol 108(5Supl), pp.147-134.
- 23) GIBSON, P.G., et al. (2006), «Educación para el autocuidado y examen médico regular para adultos con asma (Revisión Cochrane traducida)», En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.





# **CAPÍTULO XIII**

## **Inmunoterapia con alérgenos para el asma**

**Manuel Alcántara Villar**

## 1. Introducción. Conceptos generales

Desde que en 1911 Leonard Noon publicara su artículo en el Lancet sobre la “Inoculación profiláctica contra la fiebre del heno”, la inmunoterapia se ha constituido junto a las medidas de control ambiental y el tratamiento farmacológico, en uno de los 3 pilares en los que se basa el tratamiento de las enfermedades alérgicas. De hecho, la inmunoterapia constituye el tratamiento de elección en las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros, con una eficacia clínica superior al 95%.

La inmunoterapia con alergenitos consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de un extracto alérgico al que el paciente está sensibilizado, generalmente vía subcutánea, con el objetivo de suprimir o al menos disminuir los síntomas del paciente ante futuras exposiciones a ese alergenito. Además de la vía subcutánea se ha demostrado la utilidad de otras vías como la sublingual (1). Recientemente, se ha comercializado una nueva forma de administración mediante comprimidos orales, y que actualmente solo está disponible para gramíneas.

La inmunoterapia subcutánea resulta segura siempre que se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y se sigan unas precauciones mínimas (ver manejo práctico). Esta modalidad de inmunoterapia debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tratamiento.

La inmunoterapia sublingual también tiene un buen perfil de tolerancia y no se han descrito reacciones mortales (2). Su administración puede ser domiciliaria.

Independientemente de la vía de administración (subcutánea, sublingual etc), la inmunoterapia se administra en dos fases:

**Fase de iniciación** – Durante esta fase se administran dosis crecientes del extracto alérgico, hasta alcanzar la dosis terapéutica efectiva. Dependiendo del tiempo que se tarde en alcanzar la dosis óptima en esta fase inicial, la inmunoterapia se denomina:

- a) Rápidas (*rush*). Consisten en la administración diaria de varias dosis, administrando el tratamiento en días consecutivos. Las pautas rápidas son peor toleradas, pero alcanzan la protección con mayor rapidez.
- b) Agrupadas (cluster). Se inyectan varias dosis en un mismo día, con un intervalo semanal entre cada grupo de dosis. Estas pautas son ampliamente empleadas por registrar una tolerancia muy similar a las convencionales con mayor comodidad para el paciente al reducir de forma significativa el número de dosis hasta llegar al mantenimiento.
- c) Convencional. Consiste en una administración única diaria, con un intervalo semanal entre cada dosis, de esta forma puede tardarse entre 14-20 semanas en llegar a las dosis de mantenimiento.

**Fase de mantenimiento** - Comienza una vez que se alcanza la dosis terapéutica efectiva. En esta fase, similar en cualquier tipo de inmunoterapia, se repite, a determinados intervalos de tiempo (dos a cuatro semanas), la dosis óptima durante un periodo prolongado, habitualmente de tres a cinco años. La decisión de interrumpir la inmunoterapia con alérgenos debe ser individualizada.

En la actualidad, se considera que la inmunoterapia se debe introducir precozmente en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, debido a que es el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica (3,4).

La eficacia terapéutica va a depender de la calidad de la vacuna de alérgenos, por lo que siempre se han de utilizar vacunas estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas, y de la dosis óptima de mantenimiento (1)

En cuanto a los efectos secundarios acontecidos con la inmunoterapia, decir, que son afortunadamente cada vez más infrecuentes. Esto pudiera deberse a que las vacunas de alérgenos son cada vez más específicas, a que utilizamos pautas de inicio con menos efectos secundarios y a que se conocen mejor las situaciones en las dichas reacciones suelen ocurrir (asmáticos inestables, fase de inicio de la IT, primera inyección de un nuevo vial etc).

## 2. Mecanismo de acción de la inmunoterapia

En la actualidad se conocen algunos de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia subcutánea, y que se pueden resumir en:

- 1) Disminución en la producción de citocinas TH2 (IL-4, IL-5) con una disminución en la producción de IgE, disminución de la diferenciación de eosinófilos y en la activación de basófilos y mastocitos, con la consecuente disminución de la respuesta de hipersensibilidad inmediata.
- 2) Incremento en la producción de citocinas Th1 (IFN- $\gamma$ , IL2, IL-12) y producción de IgG.
- 3) Incremento de células T reguladoras con producción de IL-10 y TGF- $\beta$ , citocinas que controlan la respuesta inflamatoria, produciéndose una hiporrespuesta antígeno-específica.

Para explicar los efectos beneficiosos observados en los pacientes tratados con esta modalidad de tratamiento, se han propuesto diferentes teorías basadas en los cambios inmunológicos descritos con la inmunoterapia:

**Teoría de los anticuerpos bloqueantes.** La inmunoterapia favorecería la síntesis de los anticuerpos bloqueantes tipo IgG, que competirían con la IgE en la fijación a mastocitos, eosinófilos y otras células que expresen receptores para la IgE, inhibiéndose de esta forma la reacción de hipersensibilidad. En la actualidad esta teoría no está vigente, puesto que los incrementos de estos anticuerpos ocurren tanto en los pacientes que responden como en los que no responden a la inmunoterapia.

**Estabilización de membranas celulares.** La inmunoterapia produciría una estabilización de las membranas de los mastocitos y basófilos, con la consecuente disminución de la liberación de mediadores.

**Anergia de células T.** En los pacientes tratados con inmunoterapia, se ha observado disminución de la proliferación celular específica de antígeno, de la síntesis de citocinas y de la disminución de la

proliferación de los clones de los linfocitos T, hechos que apoyarían esta teoría. La anergia estaría producida por las dosis crecientes de antígeno y la síntesis de IL-10, potente citocina inmunosupresora.

**Teoría de la desviación inmunitaria Th1-Th2.** Según esta teoría, la inmunoterapia actuaría desviando la respuesta linfocitaria hacia subpoblaciones Th1, corrigiendo el predominio existente en los pacientes alérgicos de las subpoblaciones Th2, lo cual disminuiría el estímulo de los linfocitos B y, por tanto, disminuiría la síntesis de IgE. Por otro lado, al disminuir la IL-5 disminuiría también el número de eosinófilos y su activación. La desviación inmune Th1-Th2 podría explicarse en parte por la inducción de apoptosis (muerte celular) de los linfocitos Th2 observada en los pacientes que responden a la inmunoterapia.

Las líneas actuales de investigación apoyan la teoría del cambio Th2 a Th1 con la participación de la IL-10, células T reguladoras y posible implicación de las células dendríticas.

Los mecanismos inmunológicos que subyacen al efecto beneficioso comprobado de la inmunoterapia sublingual no son bien conocidos. A pesar de ello, parece que juegan un papel importante el tejido linfoide de la mucosa oral, formado por el anillo de Waldeyer (procesamiento del antígeno), las células dendríticas en la orientación de un tipo de respuesta inmune (tolerancia), las células T reguladoras y algunas citocinas como la IL-10 y IFN- $\gamma$ . Por otra parte no se sabe si la inmunoterapia sublingual induce los mismos cambios inmunológicos que la inmunoterapia subcutánea, aunque hay datos que apoyarían que los cambios pueden ser similares (aumento de los niveles IgG4, respuesta Th1 promovida por la IL-12 producida por las células presentadoras de Ag de la mucosa oral etc).

### 3. Productos alérgicos para inmunoterapia

Se define como *producto alérgico*, a aquel producto biológico, en que se incluyen extractos de alérgenos (preparación de alérgenos obtenida mediante la extracción de componentes activos de una materia prima con un solvente adecuado) y otros productos, que

se administra a un individuo para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de alergias y enfermedades alérgicas.

La Organización Mundial de la Salud definió el concepto de *vacuna de alérgenos* en lugar de extracto de alérgenos para indicar que las vacunas (extractos de alérgenos) modifican o ajustan la respuesta inmunitaria en las enfermedades alérgicas y forman parte de una amplia categoría de terapias utilizadas actualmente y que están siendo desarrolladas para tratar otras enfermedades inmunológicas e infecciosas. (1)

Las vacunas más comúnmente usadas en la práctica de la alergología clínica están disponibles ahora como productos estandarizados o pendientes de estandarización.

Un *extracto alérgico estandarizado* se define como aquel con composición conocida procedente de una fuente de material alérgico adecuada y una potencia alérgica total conocida, que es constante lote tras lote.

Los productos alérgicos para inmunoterapia pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas física o químicamente:

**Extractos acuoso:** Se pueden presentar en solución o liofilizados para reconstituir antes de su uso. Se pueden administrar por vía subcutánea (inyectable) o por vía sublingual. Los principales inconvenientes de este tipo de extractos por vía inyectable son que precisan un número elevado de inyecciones para alcanzar la dosis de mantenimiento, y que presentan un mayor riesgo de producir reacciones generales (entre un 20 y 40% según distintas revisiones), y pueden perder potencia debido a problemas de estabilidad.

**Extractos modificados** Son extractos acuosos a los que se ha sometido a una modificación de tipo físico (extractos *depot*), de tipo químico (modificación con aldehídos) o combinadas (extractos modificados química y físicamente).

a) *Extractos depot o retardados:* Únicamente pueden administrarse por vía subcutánea. Son extractos en suspensión adsorbidos

mayoritariamente a hidróxido de aluminio y, en algunos casos, a fosfato cálcico o tirosina, lo que permite que se liberen lentamente en el lugar de la inyección. El uso de estos productos proporciona una mayor estabilidad al producto final.

- b) *Modificación química*: Actualmente están comercializados extractos modificados con aldehídos, como el formaldehído y el glutaraldehído, conocidos también como alergoides o extractos polimerizados. Distintos estudios han demostrado que la eficacia clínica se mantiene con estas vacunas modificadas, y que los preparados de peso molecular elevado son más seguros que las vacunas acuosas no modificadas. Se han desarrollado técnicas de despigmentación, que no afectan a las propiedades inmunológicas del extracto, y que permiten la eliminación de constituyentes extraños de bajo peso molecular adsorbidos por las proteínas alergénicas.
- c) *Modificación combinada*: Son las vacunas modificadas física y químicamente, entre las que se incluyen las modificadas con formaldehído y adsorbidas a hidróxido de aluminio, las vacunas modificadas con glutaraldehído y adsorbidas a tirosina o las vacunas de extractos despigmentados, polimerizados con glutaraldehído y adsorbidos a hidróxido de aluminio.

#### 4. Inmunoterapia y Asma

La evidencia actual parece apoyar la *eficacia* de la IT en el asma con un nivel I de evidencia (Oxford Centre for Based-Evidence Medicine Levels of Evidence, Mayo 2001).

La inmunoterapia específica con alérgenos ha demostrado ser efectiva en estudios realizados rigurosamente, controlados a doble ciego con placebo, tanto en niños como en adultos. En pacientes con asma, la eficacia de la inmunoterapia (subcutánea, sublingual) se traduce en una disminución de los síntomas de asma, una reducción en el uso de fármacos antiasmáticos y una mejora de la hiperreactividad bronquial (1, 5-9).

Se ha podido observar que la eficacia de la inmunoterapia específica se mantiene durante varios años tras la interrupción de

la administración de las vacunas (10,11), en este sentido, Shaikh et al (12) compararon la IT con la budesonida inhalada, indicando que al dejar dichos tratamientos, el beneficio obtenido en pacientes asmáticos con la IT sobre los síntomas y el FEV1 se mantenía al menos durante un año, mientras que tras dejar la budesonida los beneficios se perdían en unos dos meses.

Otros aspectos relacionados con la eficacia de la IT y que apoyan la idea de que esta modalidad de tratamiento puede llegar a modificar el curso natural de la enfermedad, se refieren al efecto protector contra el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (13), o la reducción del riesgo de desarrollar asma en niños con rinitis alérgica (14).

Siguiendo las recomendaciones del Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia, en el asma bronquial, la inmunoterapia estaría indicada cuando el control clínico sea inadecuado a pesar de la realización de las medidas de educación y evitación alérgica que se hayan recomendado, y siempre y cuando se cumplan unos requisitos básicos de selección como son:

- a) Evidencia de la relación de los síntomas con el alérgeno que se va a incluir en la composición de la vacuna.
- b) Demostración de un mecanismo mediado por la IgE como principal responsable de los síntomas clínicos
- c) Adecuado equilibrio en el cociente riesgo/beneficio para el paciente
- d) Disponibilidad de un extracto de calidad contrastada para uso terapéutico.

Por otra parte, el uso de la inmunoterapia estaría contraindicada en las siguientes situaciones:

- a) Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves.
- b) Enfermedades neoplásicas.
- c) Mal seguimiento y/o cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- d) Enfermedades psicológicas y/o psiquiátricas graves.
- e) Tratamientos con fármacos  $\beta$ -bloqueantes, independientemente de que se administren por vía oral o tópica.

- f) Asma grave e inestable, no controlada mediante farmacoterapia.
- g) Obstrucción bronquial irreversible con FEV1 < 70% del esperado tras la instauración de la farmacoterapia adecuada.
- h) Enfermedades cardiovasculares que contraindiquen y/o aumenten el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento con adrenalina.
- i) Paciente pediátrico con edad inferior a los 5 años (contraindicación relativa).
- j) Paciente en periodo de gestación. No obstante, si una mujer planea quedarse embarazada (o se queda embarazada) y está recibiendo una vacuna en fase de mantenimiento y la está tolerando bien, puede seguir administrándose durante la gestación. Con respecto a la lactancia, la inmunoterapia no está contraindicada en esta etapa.

## 5. Manejo práctico de la inmunoterapia.

La inyección de la inmunoterapia debe estar a cargo de personal adiestrado y aunque suele ser segura, se deben adoptar algunas precauciones (15):

- a) Debe ser administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción:
  - 1 Adrenalina 1/1000.
  - 2 Broncodilatadores de acción corta (parenteral e inhalador).
  - 3 Antihistamínicos de 1ª generación (oral y parenteral).
  - 4 Corticoides (vía parenteral).
  - 5 Oxigenoterapia.
  - 6 Compresores, jeringas, agujas hipodérmicas, agujas de gran calibre y sistemas de canalización de vías venosas.
- b) Los pacientes deben permanecer en el consultorio durante al menos 30 minutos después de la inyección para poder vigilar los acontecimientos adversos.
- c) Si el paciente experimenta efectos adversos en el consultorio, se debe administrar tratamiento de urgencia y estabilizar al paciente. Tras ello puede remitirse a su domicilio o valorar la derivación a servicios de urgencia.

## 5.1. Antes de administrar la dosis

Preguntar al paciente si está tomando medicamentos contraindicados en la inmunoterapia ( $\beta$ -Bloqueantes oral o colirio para glaucoma) o si presenta contraindicación para la administración de adrenalina (HTA mal controlada, cardiopatía, hipertiroidismo, glaucoma). *No proceder a su administración, en caso afirmativo.*

Descartar la presencia de síntomas bronquiales (tos, broncoespasmo, etc.), enfermedad infecciosa febril (infección vías respiratorias, catarro, fiebre, viremia, enfermedades exantemáticas en niños, TBC activa, hepatitis...) o que el paciente haya recibido en los últimos días alguna vacuna de virus vivos (Triple Vírica, Rubéola, Varicela, Gripe Virus Entero, etc.). *Retrasar la administración del extracto si recibió vacuna de virus vivos hace menos de 10 días, y una semana en caso de presentar infección respiratoria, fiebre, algún proceso infeccioso, asma inestable o si el flujo espiratorio máximo es un 20 % inferior a sus valores basales habituales.*

En caso de embarazo, *se puede continuar el tratamiento si se encuentra en dosis de mantenimiento. En caso de duda, consultar con su Alergólogo.*

Controlar si hubo buena tolerancia de la dosis anterior, descartando si hubo reacciones locales o sistémicas, ajustando la dosis si fuera necesario (Tabla 1).

**Tabla 1. Manejo de las reacciones adversas a inmunoterapia.**

<b>Tipo de reacción</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Modificación de la pauta</b>
<b>Locales inmediatas</b> (en los primeros 30 minutos): si el diámetro mayor es superior a 5 cm en adultos o 3 cm en niños	Dependiendo de la intensidad: - Aplicar frío local - Antihistamínicos orales Observación durante 60 minutos (cuidado, pueden predecir evolución a reacción sistémica).	Se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndola dos veces, para después seguir con la pauta establecida previamente.

<p><b>Locales tardías</b> (al cabo de una hora o más): si el diámetro mayor es superior a 10 cm en adultos o 7 cm en niños</p>	<p>Solo si son muy molestas. Por orden: - Aplicación de frío en el área afectada. - Antihistamínicos orales. - Esteroides orales (solo cuando la intensidad de la reacción lo requiera).</p>	<p>Se repetirá la última dosis tolerada.</p>
<p><b>Sistémicas</b> <i>Reacciones sistémicas leves:</i> rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos. <i>Reacciones sistémicas moderadas:</i> urticaria, angioedema, asma. <i>Reacciones sistémicas severas o Shock anafiláctico:</i> reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc</p>	<p>Medidas de anafilaxia según intensidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Torniquete en la zona proximal al lugar de la inyección.</li> <li>2. Adrenalina (1/1.000) vía IM: 0.01 ml/kg de peso/ dosis sin pasar de 0.5 ml en cada dosis, se puede repetir en tres ocasiones a intervalos de 15 min.</li> <li>3. Si broncoespasmo considerar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxígeno a flujo 4 a 8 l/min.</li> <li>- Beta 2 de acción corta.</li> </ul> </li> <li>4. Si aparece urticaria, prurito, enrojecimiento generalizado o rinitis: Antihistamínicos (vía IV ó IM).</li> <li>5. Corticoides por vía IV (no resultan eficaces en el tratamiento inmediato).</li> </ol>	<p>Después de una reacción sistémica remitir al alergólogo</p>

Control del tiempo transcurrido desde la última aplicación. En caso de retraso en la administración de la dosis, se procederá del siguiente modo: **Durante el periodo de Iniciación:** Retraso de hasta 4 semanas (repetir la última dosis tolerada), retraso de 5 semanas (Repetir la penúltima dosis tolerada), más de 5 semanas (consultar al alergólogo). **Durante el periodo de Mantenimiento:** Retraso de 6 – 8 semanas (repetir la última dosis tolerada), más de 8 semanas (consultar al alergólogo).

## 5.2. Administración de la dosis

- 1) Lavarse las manos
- 2) Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.

- 3) Seleccionar el vial que corresponda, agitarlo suavemente y extraer la dosis correspondiente mediante jeringa desechable de 1 ml.
- 4) Confirmar que el vial y la dosis son los correctos.
- 5) Técnica de administración:
  - 1 Desinfección del tapón del vial y de la piel de la zona donde se administrará el extracto.
  - 2 Administración por vía subcutánea poco profunda: tomar un pellizco de la piel entre los dedos índice y pulgar, insertar la aguja con el bisel hacia arriba, formando un ángulo de 45° con la piel, en la cara externa del brazo en el punto medio entre el hombro y el codo y en la misma línea de éste. Soltar la piel, aspirar lentamente para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso. Si el volumen a inyectar es alto, repetir la aspiración. Inyectar muy lentamente la dosis del extracto (menor reacción local), y esperar 5 segundos antes de retirar la aguja.
  - 3 No se debe frotar la zona tras la aplicación.
  - 4 Se recomienda alternar los brazos en las respectivas administraciones.
- 6) Anotar en la Cartilla de Seguimiento (16) la fecha, dosis y el brazo en el que se administra la vacuna, y recordar al paciente la fecha de la dosis siguiente.
- 7) La valoración se realiza a los 30 minutos. Se debe aconsejar no realizar ejercicios físicos intensos, ni tomar baños calientes en las 3 horas siguientes.

### 5.3. Actitud en caso de reacciones adversas

La inmunoterapia puede producir reacciones adversas que se clasifican en locales sistémicas.

Se considera reacción local cuando aparece induración (> 5 cm. en adultos y 3 cm. en niños). Según el tiempo de aparición puede ser: *Inmediatas*, cuando aparecen en los primeros 30 minutos o *Tardías*, cuando aparecen al cabo de una hora o más.

Las reacciones sistémicas se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que se producen a distancia del lugar de la inyección.

Estas reacciones habitualmente comienzan en unos pocos minutos tras la administración y más raramente después de los 30 minutos. Según su intensidad, se consideran:

- 1) *Reacciones sistémicas leves*: rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos.
- 2) *Reacciones sistémicas moderadas*: urticaria, angioedema, asma.
- 3) *Reacciones sistémicas severas o Shock anafiláctico*: reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc. que requiere tratamiento intensivo precoz.

Las reacciones adversas pueden requerir tratamiento y, en ciertos casos; modificaciones en la pauta de inmunoterapia. El manejo de las reacciones adversas se esquematiza en la tabla 1.

## Bibliografía

- 1) BOUSQUET, J., LOCKEY, R.F., MALLING, H.J. (1998), «WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 53(Suppl 44), pp. 1-49.
- 2) CANONICA, W., et al. (2009), «Sub-lingual Immunotherapy, World Allergy Organization Position paper 2009», *Allergy* 64 (suppl 91), pp. 1-59
- 3) MOLLER, C. et al. (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) », *J Allergy Clin Immunol* 109, PP. 251-256.
- 4) DURHAM, S.R., et al. (1999), «Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
- 5) MAILING H.J., (1998), «Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment», *Allergy* 53, pp.461-472
- 6) ROSS, R.N., NELSON, H.S., FINEGOLD, I. (2000), «Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies», *Clin Ther* 22, pp. 329-341.
- 7) ABRANSON, M., PUY, M., WEINER, J., (2010), *J. «Inmunoterapia con alergenos inyectables para el asma (Revision Cochrane traducida)»*, Cochrane Database of Systematic Reviews.

- 8) PENAGOS, M., et al. (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», *Chest* 133, pp. 599-609.
- 9) OLAGUIBEL, J.M., ÁLVAREZ PUEBLA, M.J. (2005), «Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one metaanalysis», *J Investig Allergol Clin Immunol* 15, pp. 9-16
- 10) ENG, P.A., BORER-REINHOLD, M., HEINEN, I.A., GNEHM, H.P. (2006), «Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood», *Allergy* 61, pp.198-201.
- 11) DURHAM, S., WALKER, S.M., VARGAS, E. (1999), «Long term efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
- 12) SHAIKH, W.A., (1997), «Immunoterapy versus inhaled budesonide in bronchial asthma: An open, parallel, comparative trial», *Clinical and Experimental Allergy* 27(suplemento 11), pp.1279-1284.
- 13) PAJNO, G.B., et al, (2001), «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six-year follow-up study», *Clin Exp Allergy* 31, pp.1392-1397.
- 14) JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
- 15) Manejo práctico de la inmunoterapia, disponible en [www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud) o en [www.SEAIC.org](http://www.SEAIC.org).
- 16) Cartilla de Inmunoterapia disponible, en: [www.SEAIC.org](http://www.SEAIC.org).







# **CAPÍTULO XIV**

## **Manejo práctico de las crisis asmáticas**

**Blanca Saénz de San Pedro Morera**

## 1. Crisis asmática en el adulto

### 1.1 Introducción

Entendemos por crisis o exacerbaciones asmáticas, aquellas situaciones caracterizadas por un incremento progresivo de disnea, tos, sibilancias, dolor torácico, o bien una combinación de estos síntomas. Se acompañan de una disminución del flujo espiratorio, medible por PEF (flujo espiratorio máximo) o por FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) (Nivel de evidencia B) (1- 3).

La crisis puede ser:

- De **instauración lenta** (en días o semanas), que constituyen más del 80% de las que recurren a Servicios de Urgencias. Suelen ser secundarias a infecciones de las vías respiratorias altas o a un mal control del asma por tratamiento inadecuado o incumplimiento del mismo por mala técnica inhalatoria y/o poca adhesión o abandono. El mecanismo principal es la inflamación y la respuesta al tratamiento es, en general, lenta (1).
- De **instauración rápida** (3-6 horas), que suelen ser más graves inicialmente, pero tienen una respuesta al tratamiento mejor y más rápido (Nivel de evidencia C). Suelen ser secundarias a alérgenos inhalados, fármacos (AINE o  $\beta$ -bloqueantes), alimentos (aditivos y conservantes) o estrés emocional. El mecanismo fisiopatológico es el broncoespasmo (1,2)

### 1.2 Evaluación de la gravedad

Es fundamental la evaluación de la gravedad de las crisis asmáticas, ya que la mortalidad del asma se asocia frecuentemente con un fracaso en el reconocimiento de la severidad de los ataques (Nivel de evidencia D) (1). Según la gravedad de las exacerbaciones, se determina la línea terapéutica a seguir, por lo que su determinación debe ser lo más precoz posible. Para la valoración de las crisis asmáticas nos basamos en criterios tanto clínicos como funcionales, realizándose en dos etapas:

- **Inicial (o estática):** cuyos objetivos son:
  - o la identificación de los pacientes que presenten factores predisponentes al asma de riesgo vital (tabla 1)

- o la clasificación de la crisis asmática según la gravedad (tabla 2)
- o la medición objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo, mediante la determinación del FEV<sub>1</sub> o del PEF, así como su repercusión en el intercambio gaseoso.
- o la exclusión de complicaciones
- **Posterior a la respuesta al tratamiento (o dinámica):** cuyos objetivos son :
  - o la comparación de los cambios clínicos obtenidos
  - o la comparación del grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales
  - o la valoración de la necesidad de realizar otras exploraciones complementarias

• Historia previa de ingresos en UCI o intubación/ventilación mecánica
• Signos o síntomas de asma de riesgo vital (riesgo de parada respiratoria inminente)
• Hospitalizaciones por asma al menos una vez el último año o 3 o más consultas en Servicios de Urgencias por crisis ese año
• Tratamiento continuado con corticosteroides orales actual o reciente
• Abuso de β2 adrenérgicos de acción corta (>2 cartuchos de salbutamol/mes)
• Historia psiquiátrica, alcoholismo, abuso de sedantes y/o problema social que dificulten la adhesión al tratamiento
• Comorbilidad cardiovascular
• Instauración brusca de la crisis
• Ausencia de un plan terapéutico adecuado, no cumplidores del mismo o pacientes sin control periódico de la enfermedad

**Tabla 1. Factores predisponentes de asma de riesgo vital**

*Fuente: Modificado de GEMA 2009 y Proceso Asistencial Integrado: Asma*

	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>GRAVE</b>	<b>ARV</b>
<b>Disnea</b>	Al andar Puede estar tumbado	Sentado  Al hablar	En reposo  Al hablar	
<b>Habla</b>	Párrafos	Frases entrecortadas	Palabras	
<b>Frecuencia respiratoria (x')</b>	Aumentada	Aumentada	> 30 rpm	
<b>Frecuencia cardiaca (x')</b>	< 100 lpm	100-120 lpm	> 120 lpm	Bradicardia
<b>Uso de musculatura accesoria</b>	Ausente	Suele aparecer	Habitual	Movimiento paradójico toracoabdominal
<b>Auscultación</b>	Sibilancias espiratorias	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes y fuertes, o hipofonesis importante	Silencio auscultatorio
<b>Nivel de consciencia</b>	Normal o algo agitado	Suele estar agitado	Algo disminuido o muy agitado	Disminuido, confuso, obnubilado
<b>Pulso paradójico</b>	Ausente < 10 mm Hg	10-25 mm Hg	> 25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)
<b>FEV1 o PEF</b>	> 70%	50-70%	33-50%	< 33%
<b>SaO2 (%)</b>	> 95%	92-95%	< 92%	
<b>PaO2 mmHg</b>	Normal	80-60	< 60	
<b>PaCO2 mmHg</b>	< 40	< 40	> 40	
<b>Uso de <math>\beta_2</math> agonistas</b>	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo pero sin respuesta	Abusivo sin respuesta

**Tabla 2. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática**

ARV: asma de riesgo vital (parada respiratoria inminente)

Fuente: modificado de GEMA 2009, GINA 2011 y Proceso Asistencial Integrado: Asma

La anamnesis inicial es útil para determinar el posible desencadenante de la crisis, la duración y el tratamiento previo (1).

El registro del grado de obstrucción al flujo aéreo, medido por espirometría ( $FEV_1$ ) o por medidor de PEF, es el parámetro objetivo más importante para evaluar la gravedad inicial de la crisis y conocer la respuesta al tratamiento (Nivel de evidencia C, grado de recomendación R2) (2). Se considera que la respuesta al

tratamiento es adecuada cuando el FEV<sub>1</sub> o el PEF son superiores al 45% del valor predicho y el PEF aumenta un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos de iniciado el tratamiento (1).

La medición de la saturación del oxígeno mediante pulsioximetría se debe realizar para descartar la existencia de hipoxemia. (Nivel de evidencia D, grado de recomendación R2) (2). En caso de no conseguir una saturación mayor del 90%, a pesar de la oxigenoterapia, hace necesaria la gasometría arterial.

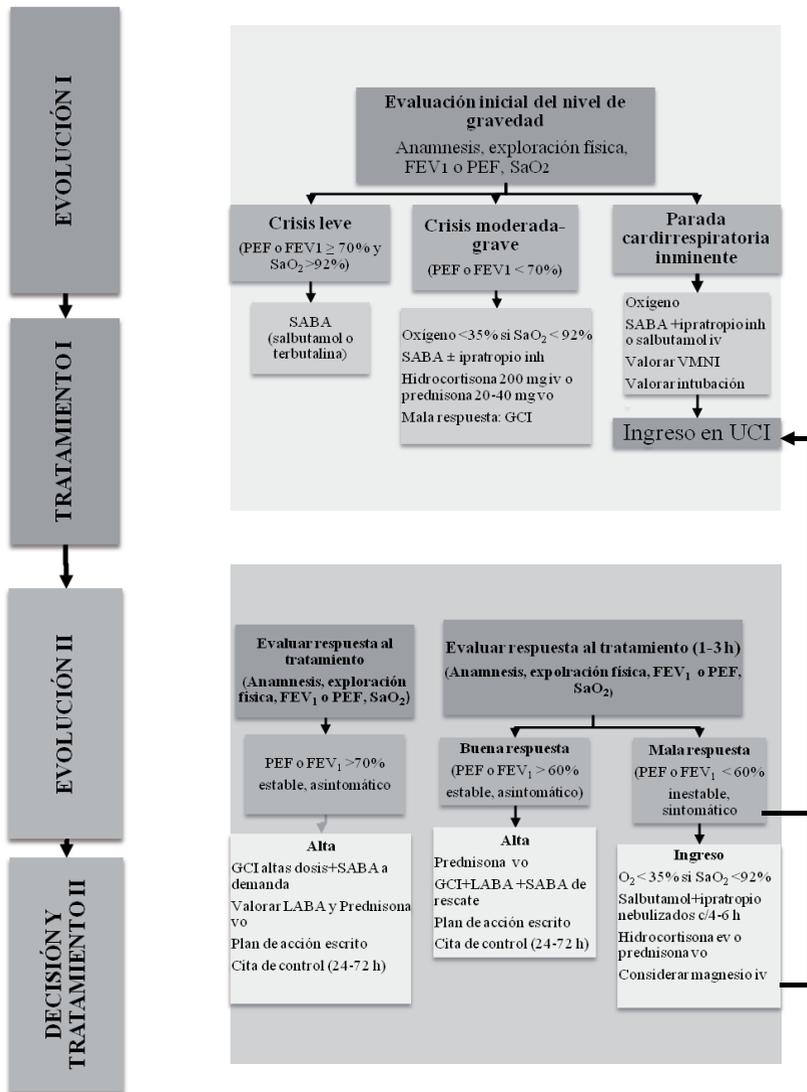
La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como radiografía de tórax y ECG, está indicada ante la sospecha de complicaciones como neumotórax o infección de vías respiratorias bajas o bien cuando no se ha alcanzado una respuesta al tratamiento adecuado (Nivel de evidencia D).

La clasificación de la crisis asmática se realiza según el dato de gravedad más alto (tabla 2).

## 1.3 Tratamiento

### 1.3.1 Consideraciones generales

- La instauración precoz del tratamiento es fundamental en el manejo de las crisis asmáticas
- El objetivo inmediato del tratamiento es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia si existiese; con posterioridad ya se establece un plan terapéutico para prevenir nuevas crisis.
- La pauta del tratamiento, con independencia del lugar donde se atiende al paciente, incluye la administración de beta 2 agonistas de acción corta, glucocorticoides sistémicos y oxígeno (si es necesario) (1, 2)
- La forma de proceder, los fármacos recomendados y las dosis a emplear, está en relación con el grado de gravedad de la crisis asmática (figura 1, tabla 3).



### 1. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática del adulto.

Abreviaturas: FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; SABA: β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta; LABA: β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción larga; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma

### 1.3.2 Crisis asmática leve

Las crisis más leves pueden tratarse en el domicilio del paciente, siempre que éste tenga un plan de acción por escrito y esté entrenado en el reconocimiento de los indicadores precoces de una exacerbación, sabiendo actuar de forma inmediata según el plan indicado, en el cuál se incluyen las medidas a tomar en función a la respuesta al tratamiento. El paciente debe saber interpretar las medidas del PEF y la respuesta al tratamiento en las dos primeras horas.

Los fármacos indicados son:

#### 1.3.2.1 Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción corta

Administrados a altas dosis, de forma precoz y repetida constituyen la primera línea del tratamiento (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). Se utiliza salbutamol (o terbutalina) a dosis de 200 a 400  $\mu\text{g}$  con cámara de inhalación (de 2 a 4 pulsaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. Si la respuesta es satisfactoria, se continua con salbutamol a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis (1-3)

Si en las primeras 2 horas el paciente permanece asintomático, con un PEF mayor al 70% del teórico o del mejor valor personal, no suele precisar más tratamiento.

#### 1.3.2.2 Glucocorticoides sistémicos

Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, ya que aceleran la resolución de las exacerbaciones. Están indicados principalmente si:

- no revierte la obstrucción de las vías aéreas con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción rápida inhalados
- el paciente ya estaba en tratamiento con glucocorticoides orales
- el paciente ya ha tratado la crisis con otras opciones farmacológicas sin éxito
- antecedentes de crisis previas que han precisado glucocorticoides orales

La vía de administración oral es preferible a la intravenosa, ya que la eficacia es la misma (Nivel de evidencia A). No se recomienda la vía intramuscular, ya que es más errática (2).

Se administra prednisona vía oral, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día (o su equivalente de otros corticosteroides), durante 5 a 10 días (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). No es necesario la disminución progresiva de la dosis. La finalidad es conseguir una mejoría más rápida, evitando posibles recaídas (1-3)

Las crisis tratadas, tanto a nivel domiciliario como en Atención Primaria, que responden satisfactoriamente, no precisan derivación hospitalaria. En caso de una falta de respuesta en los primeros 30-40 minutos de tratamiento o progresión a mayor gravedad, ya hay que plantear el traslado a Servicio de Urgencias hospitalario.

### **1.3.3 Crisis asmática moderada - grave**

Se deben atender en Servicio de Urgencias. La respuesta inicial al tratamiento, tanto clínica como funcional, predice mejor la necesidad de ingreso que la gravedad de la crisis al inicio (2).

El tratamiento indicado para su administración urgente es:

#### **1.3.3.1 Oxígeno**

Se emplea cuando la SaO<sub>2</sub> basal es <92% (< 95% en mujeres embarazadas o con patología cardíaca), con el fin de mantener una SaO<sub>2</sub> entre 95-98% (Nivel de evidencia C) (2).

Generalmente la administración de oxígeno al 28-35% es suficiente, debiéndose evitar concentraciones elevadas por el riesgo de desencadenar una insuficiencia respiratoria hipercápnica, especialmente en aquellos pacientes con una mayor obstrucción (Nivel de evidencia C) (1). Por ello, cuando se desconozca la SaO<sub>2</sub> basal, la oxigenoterapia no debe ser mayor al 35% (2).

En crisis de asma severa, que cursen con hipoxemia, se administra la terapia broncodilatadora con oxígeno mediante nebulizadores (Nivel de evidencia A).

#### **1.3.3.2 Agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta**

Se administran a altas dosis, de forma repetida a intervalos regulares, valorando la respuesta al tratamiento.

En caso de no existir hipoxemia, puede emplearse inhalador presurizado con cámara espaciadora, recomendándose 12 pulsaciones (4 cada 10 minutos) de salbutamol (o terbutalina) (Nivel de evidencia A) (1).

La nebulización tiene la misma eficacia en las crisis moderadas-graves (nivel de evidencia A), administrándose a dosis de 2,5-5 mg de salbutamol (de 0,5 a 1 cc de la solución para nebulizar) ó 10 mg de terbutalina en 3 cc de suero fisiológico con oxígeno a 6-9 lpm, hasta 3 veces en la primera hora, si se emplea la nebulización intermitente (2).

En casos de crisis severas o con mala respuesta al tratamiento inicial, se puede utilizar la nebulización continua, a un ritmo de 10 mg/h de salbutamol (Nivel de evidencia A) (1,2).

La administración parenteral (subcutánea o intravenosa) de salbutamol, sólo está indicada en pacientes ventilados o que no responden al tratamiento inhalado, ya que conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios (Nivel de evidencia C) (1).

#### **1.3.3.3 Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción larga**

En pacientes con crisis moderada o grave, la administración de formoterol ( $\beta_2$  de acción larga e inicio rápido) en dispositivo de polvo seco, tiene una acción equivalente a salbutamol (Nivel de evidencia B) (1).

#### **1.3.3.4 Anticolinérgicos de acción corta**

En caso de que la utilización de salbutamol no proporcione una respuesta satisfactoria, se puede añadir bromuro de ipratropio, ya que esta asociación proporciona un incremento de la broncodilatación (Nivel de evidencia A).

Se puede emplear tanto nebulizado como en cartucho presurizado con cámara de inhalación; las dosis correspondientes son 0,5 mg en cada nebulización o 4-8 pulsaciones, cada 20-30 minutos (1,2).

El bromuro de ipratropio no se ha demostrado eficaz en el asma estable o crisis leves; y en las crisis moderadas o graves es menos eficaz que los  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta como monoterapia (2).

### **1.3.3.5 Glucocorticoides sistémicos**

Se recomienda su administración precozmente en las crisis moderadas o graves o sin respuesta al tratamiento inicial, ya que se ha demostrado disminuyen el número de reingresos y hospitalizaciones, así como las recaídas a corto plazo (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1).

No se ha encontrado diferencia entre la vía oral o la intravenosa. En el caso de que no se prevé un ingreso hospitalario, se utilizará la vía oral en las dosis ya indicadas en las crisis leves. Si se emplea la vía intravenosa, se aconseja 100-200 mg de hidrocortisona al inicio o 40-60 mg de metilprednisolona (1, 2).

### **1.3.3.6 Glucocorticoides inhalados**

También se pueden administrar junto con broncodilatadores, de forma repetida, en intervalos no superiores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos, ya que producen un incremento precoz (1-2 horas) de la función pulmonar (Nivel de evidencia A) (1). Si bien su empleo por vía inhalada es complementaria, no sustituyendo a la utilización por vía sistémica, que es la de elección (2).

### **1.3.3.7 Sulfato de magnesio**

Únicamente en el subgrupo de pacientes con  $FEV_1$  inferior al 30% se ha demostrado la eficacia de la nebulización de salbutamol en solución salina de sulfato de magnesio (Nivel de evidencia B) (1, 2). En pacientes con obstrucción muy grave ( $FEV_1$  inferior al 20%) y mala respuesta al tratamiento, se puede utilizar sulfato de magnesio intravenoso y en dosis única de 1-2 g durante 20 minutos (Nivel de evidencia B) (1,2).

### **1.3.3.8 Otros fármacos**

La aminofilina intravenosa no ha demostrado mayor efecto broncodilatador que la terapia inhalada y presenta mayor número de efectos secundarios, por lo que no está indicada generalmente en las crisis asmáticas (Nivel de evidencia A) (2).

La adrenalina, únicamente está indicada en el caso de que la crisis asmática este englobada en un cuadro de anafilaxia.

Respecto al tratamiento con heliox o antagonistas de los receptores de leucotrienos, no hay datos que respalden su empleo en las crisis asmáticas moderadas-graves (1).

### 1.3.3.9 Ventilación mecánica

Ante insuficiencia respiratoria refractaria o indicadores de exacerbación grave a pesar del tratamiento, se valorará la ventilación mecánica no invasiva o remisión del paciente a la UCI para intubación y ventilación mecánica (Nivel de evidencia D).

Con el modo de ventilación mediante hipercapnia permisiva se han observado mejores resultados que con las modalidades habituales de ventilación (Nivel de evidencia C) (1).

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina	- 4-8 pulsaciones (100 $\mu\text{g}$ /pulsación) c/10- 15 min (IP + cámara) - 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente)
	Formoterol	- 10-15 mg/h (NEB continua) - 24-36 $\mu\text{g}$ (Turbuhaler)
Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	- 200 $\mu\text{g}$ iv en 20 min seguido por 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	- 4-8 pulsaciones (20 $\mu\text{g}$ /pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) - 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Hidrocortisona	- 20-40 mg c/12 h (vo) - 100-200 mg c/6 h (ev)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona Budesonida	- 2 pulsaciones (250 $\mu\text{g}$ /pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) - 800 $\mu\text{g}$ c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		- 2 g a pasar en 20 min (ev)
Sulfato de magnesio inhalado		- 145-384 mg en solución isotónica (NEB)

**Tabla 3. Fármacos y dosis de los fármacos empleados comúnmente en el tratamiento de la crisis asmática.**

Abreviaturas: IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; ev: vía endovenosa; Fuente: Proceso Asistencial Integrado: Asma

## 1.4 Criterios de hospitalización

La meseta de la respuesta máxima broncodilatadora se alcanza a las 3 horas, no traduciéndose en una mayor mejoría la administración de más medicación. Es por ello, que en este intervalo de tiempo es cuando se debe valorar la necesidad de ingreso hospitalario (Nivel de evidencia C).

Los criterios de ingreso hospitalario son:

- Mala respuesta al tratamiento indicado, con persistencia de los síntomas
- Necesidad de oxigenoterapia para mantener la  $SaO_2 > 92\%$
- Reducción persistente de la función pulmonar ( $FEV_{1,0}$  PEF  $< 40\%$ ) (Nivel de evidencia D)

Los pacientes que no requieran ingreso hospitalario, deben permanecer por lo menos 60 minutos en una situación clínica y funcional estable, antes de ser dados de alta. Siempre se debe instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento posterior, la revisión del plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación del asma (1). Antes de las 72 horas debe ser valorado por su médico de Atención Primaria (2).

## 1.5 Criterios de alta hospitalaria

Los pacientes ingresados pueden ser dados de alta siempre que cumplan los siguientes criterios:

- Desaparición o mejoría significativa de los síntomas respiratorios
- PEF  $> 70\%$  de su mejor valor personal en situación estable
- Variabilidad diaria del PEF  $<$  al 20%
- Utilización de  $\beta_2$  agonistas de acción corta a demanda menos de 3 veces/día
- Ausencia de disnea significativa al andar (1).

## 2. Crisis asmática en la edad pediátrica

### 2.1 Introducción

Al igual que en los adultos, el abordaje terapéutico está en función de la gravedad y la respuesta al tratamiento (Nivel de evidencia D) (1).

También se debe contemplar el tiempo de evaluación de la crisis, tratamiento previo administrado, tratamiento de mantenimiento, la existencia de enfermedades asociadas y/o la presencia de factores de riesgo (intubación previa, hospitalización el año anterior, glucocorticoides orales, etc.) (Nivel de evidencia D) (1).

Los desencadenantes más frecuentes en los niños son las infecciones víricas (rinovirus), seguido de exposición a neuroalérgenos o irritantes, cambios climáticos, etc. (2)

### 2.2 Evaluación de la gravedad

Se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracción del esternocleidomastoideo), variables recogidas en el *Pulmonary Score* (tabla 4). La estimación de la gravedad se complementa con la medición de la SaO<sub>2</sub> por pulsioximetría, clasificándose las crisis en leves, moderadas y graves (tabla 5) (Nivel de evidencia C). Si existe discordancia entre la puntuación clínica y la SaO<sub>2</sub>, se utiliza la de mayor gravedad (1, 2).

Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria, pero las graves y/o con sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento se debe derivar a Urgencias hospitalarias (1). La presencia de una SaO<sub>2</sub> inferior al 92% tras el tratamiento broncodilatador inicial, nos predice una mayor gravedad, con la necesidad de hospitalización para una terapia intensiva (Nivel de evidencia C).

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	>60	>50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

**Tabla 4. Pulmonary Score para la valoración clínica de las crisis asmáticas en niños\*.**

\*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9)

\*\*Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntúa el apartado "sibilancias" con un 3.

Fuente: GEMA 2009

	Pulmonary Score	SaO <sub>2</sub>
<b>Leve</b>	0-3	> 94%
<b>Moderada</b>	4-6	91-94%
<b>Grave</b>	7-9	< 91%

**Tabla 5. Valoración global de la gravedad de la crisis asmática integrando el Pulmonary Score y la SaO<sub>2</sub>.**

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina. Fuente: GEMA 2009

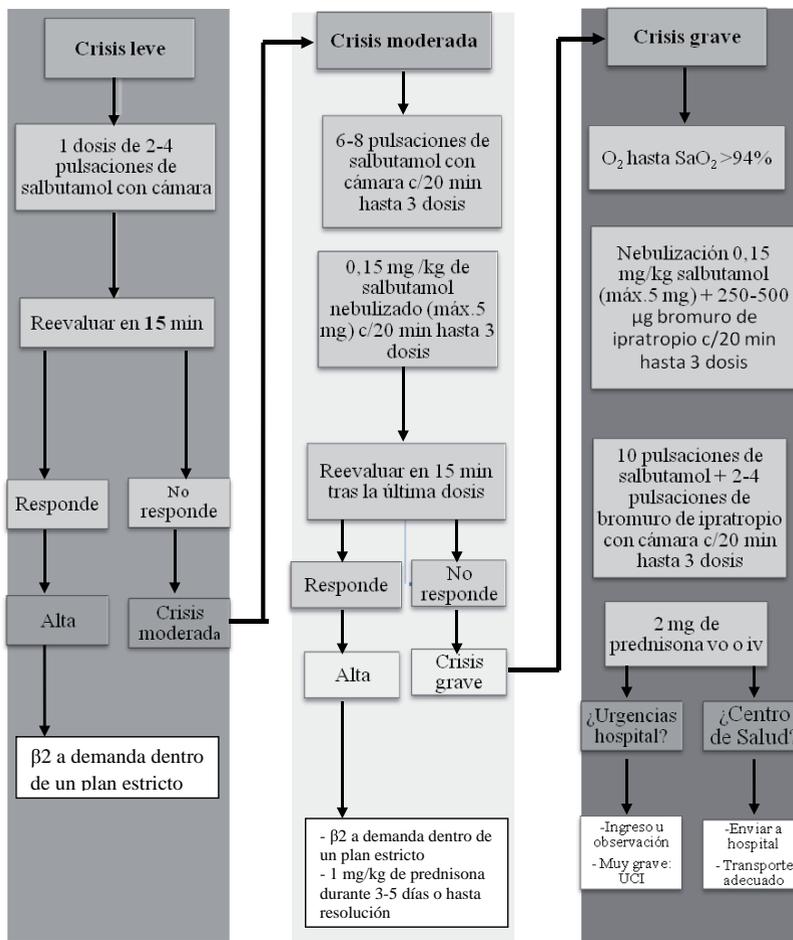
## 2.3 Tratamiento

### 2.3.1 Consideraciones generales

Al igual que en el adulto, el reconocimiento y tratamiento de la crisis asmática debe ser lo más precoz posible, siendo los objetivos del tratamiento:

- Revertir rápidamente la obstrucción al flujo aéreo
- Corregir la hipoxia, si es clínicamente significativa
- Restaurar la función pulmonar
- Establecer o modificar el plan terapéutico de fondo (2).

Se aconseja individualizar la dosis de los fármacos en función de la gravedad de la crisis y con su respuesta al tratamiento (Grado de recomendación R1) (1). El tratamiento de la crisis asmática según la gravedad, sigue el esquema de la figura 2.



**Figura 8. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática en el niño.**  
Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma

## 2.3.2 Crisis asmática leve

Los fármacos indicados son:

### 2.3.2.1 Agonistas beta 2 adrenergicos de acción corta

Administrados de forma precoz y repetida constituyen la primera línea de tratamiento, siendo la vía inhalatoria la de elección por su mayor efectividad (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1).

El fármaco más utilizado es el salbutamol, empleándose mediante cartucho presurizado más cámara espaciadora y administrándose de 2-4 pulsaciones (100 µg por pulsación). A los 15 minutos se debe reevaluar la respuesta. Si existe mejoría el niño puede ser dado de alta con salbutamol a demanda dentro de un plan de acción por escrito (1, 2).

En niños mayores puede emplearse terbutalina en dispositivo de polvo seco (Turbuhaler®) si saben utilizarlo correctamente.

En caso de falta de respuesta a tratamiento broncodilatador a los 15 minutos, la crisis ya la catalogamos como moderada.

### **2.3.2.2 Glucocorticoides orales**

Se suman al tratamiento anterior, siempre que existan antecedentes de crisis graves o se han utilizado recientemente, o bien no se consigue una mejoría mantenida con broncodilatadores (necesidad de β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta antes de las 4 horas).

Se emplea prednisona o equivalentes, a dosis de 1 mg/kg/día, durante 3-5 días, sin reducción de dosis (Nivel de evidencia B, Grado de recomendación R1) (1)

### **2.3.3 Crisis asmática moderada**

El tratamiento indicado es:

#### **2.3.3.1 Agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta**

Se administran de 6 a 8 pulsaciones de salbutamol con inhalador presurizado más cámara (hasta 3 dosis en una hora) o nebulizado (0,15 mg/kg) o terbutalina nebulizada (5-10 mg) cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1) (2)

#### **2.3.3.2 Glucocorticoides orales**

Se utilizan de forma precoz prednisona 1 mg/kg o equivalente, en ciclos de 3-5 días y sin reducción gradual, o bien hasta resolución.

A los 15 minutos de administrada la última dosis de salbutamol (o terbutalina) se debe reevaluar, si la respuesta es satisfactoria

y mantenida 1-2 horas, se puede dar de alta al niño con un tratamiento de base consistente en beta 2 agonistas de acción corta a demanda y corticoides orales, englobados en un plan de acción por escrito. En un plazo de 24-48 horas se debe remitir al niño al Pediatra para su control (2).

#### **2.3.4 Crisis asmática grave**

Siempre deben derivarse a un centro hospitalario en ambulancia medicalizada administrando durante el trayecto oxígeno, broncodilatadores y glucocorticoides (nivel de evidencia D) (1).

##### **2.3.4.1 Oxígeno**

Se emplea de forma continuada mediante mascarilla facial o gafas nasales, para conseguir una  $SaO_2 > 94\%$

##### **2.3.4.2 Agonistas beta 2 adrenergicos**

Se utiliza salbutamol nebulizado a una dosis de 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) o 10 pulsaciones con cartucho presurizado más cámara espaciadora, cada 20 minutos hasta 3 tandas en una hora (1, 2).

Si no hay respuesta a un tratamiento inhalado máximo, se debe considerar la administración de 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso de salbutamol en bolo i.v. (Nivel de evidencia B) (2)

La infusión continua i.v. (1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) se valora en una UCI pediátrica y siempre bajo monitorización de ECG y electrolitos.

##### **2.3.4.3 Bromuro de ipratropio**

Se añaden dosis frecuentes de bromuro de ipratropio durante las dos primeras horas (Nivel de evidencia A). Si se emplea por dispositivo presurizado (20  $\mu\text{g}/\text{pulsación}$ ), se administra de 2 a 4 pulsaciones cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora, siempre después de la administración del  $\beta_2$  agonista de acción rápida.

Si se emplea nebulizado, la dosis es de 250  $\mu\text{g}$  en  $< 30$  kg de peso y 500  $\mu\text{g}$  en  $> 30$  kg, utilizando en la misma nebulización bromuro de ipratropio más  $\beta_2$  de acción corta y hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A) (1,2)

#### 2.3.4.4 Glucocorticoides sistémicos

Dado que la vía oral es igual de eficaz que la intravenosa, es la de elección, empleándose 1-2 mg/kg/dosis (máximo 60 mg) de prednisona o equivalente. Se administra precozmente(en la primera hora) (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1).

#### 2.3.4.5 Glucocorticoides inhalados

Aunque existen varios estudios que no recomiendan su utilización en niños, un metaanálisis sugiere que dosis elevadas y rápidas de glucocorticoides inhalados (500 µg de fluticasona nebulizada cada 15 minutos u 800 µg de budesonida nebulizada cada 30 minutos), durante un periodo mínimo de 90 minutos tiene un efecto rápido y aditivo de los glucocorticoides orales, si bien nunca son sustitutivos de éstos. En caso de utilización de inhalador presurizado más cámara, las dosis son de 500 µg de fluticasona cada 10 minutos o 400 µg de budesonida cada 30 minutos. (Nivel de evidencia B) (1, 2)

#### 2.3.4.6 Aminofilina

Se emplea a dosis de 5 mg/kg en bolo i.v. durante 20 minutos, continuando con una dosis de 1 mg/kg/hora en perfusión continua, con monitorización de ECG en UCI pediátrica. Se emplea en aquellos niños que no respondan a altas dosis de β2 adrenérgicos y glucocorticoides sistémicos (Nivel de evidencia C) (2)

#### 2.3.4.7 Sulfato de magnesio

Recomendado en crisis graves refractarias a los tratamientos anteriores, a dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en perfusión lenta (2)

### 2.4 Criterios de hospitalización

Los criterios de ingreso hospitalario son:

- Crisis de asma grave; persistencia o empeoramiento de síntomas o signos clínicos tras tratamiento, manteniendo SaO<sub>2</sub> < 92%.
- Crisis de asma moderada o grave con antecedentes de asma de riesgo vital
- Crisis con respuesta incompleta al tratamiento correcto en niños que vivan a una distancia superior a 20 minutos del Servicio de Urgencias (de Atención Primaria u hospitalario) más próximo.
- Crisis moderadas o graves en niños cuyos tutores no comprendan las indicaciones del tratamiento a seguir, o con riesgo psicosocial que dificulte su cuidado (2)

Los criterios de ingreso en UCI pediátrica son:

- Asma grave sin respuesta al tratamiento de Urgencias hospitalaria
- Presencia o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria
- Hipoxemia: PO<sub>2</sub> < 60 mm Hg y/o PCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg, SaO<sub>2</sub> < 90% (2)

## 2.5 Criterios de alta hospitalaria

El niño/adolescente será dado de alta si existe:

- Buena respuesta clínica y funcional al tratamiento (FEV<sub>1</sub> >70% del mejor valor personal, SaO<sub>2</sub> >95%)
- Mejoría mantenida tras 2 horas después de la última dosis de β<sub>2</sub> agonista de acción corta
- No necesidad de β<sub>2</sub> agonista de acción corta antes de 3-4 horas
- Familia con capacidad de seguimiento adecuado en domicilio (2)

## Bibliografía

- 1) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166
- 3) Global Initiative for Asthma (GINA 2011). <http://www.ginasthma.org>





# **CAPÍTULO XV**

## **Estrategia diagnóstica y tratamiento actual en el asma de control difícil**

**Santiago Quirce Gancedo**

## 1. Introducción

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009) propone como asma de control difícil (ACD) aquella situación clínica en la que persisten los síntomas o las exacerbaciones asmáticas a pesar de un tratamiento correcto. Se han utilizado como sinónimos de ACD: asma refractaria, asma resistente al tratamiento, asma resistente a glucocorticoides, asma corticodependiente y asma difícil. Se acepta que alrededor del 5% de los pacientes asmáticos padece asma grave no controlada, y que esta consume más del 50% de los recursos sanitarios dedicados al asma.

El diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiasmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejen al asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad. Sólo un 55% de los enfermos con sospecha inicial de ACD confirman el diagnóstico. En el ACD puede ser necesario el ingreso hospitalario para determinar si un tratamiento convencional, pero supervisado, obtiene mejores resultados. El 10% de los casos de ACD tiene problemas psiquiátricos mayores. Se aconseja que todos los enfermos con ACD sean controlados en consultas de alta especialización. En tanto persista la sospecha clínica de ACD, deberán agotarse las técnicas diagnósticas que se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Técnicas y actitudes diagnósticas recomendadas en el estudio del asma de control difícil (adaptado de GEMA 2009).**

- 1. Confirmar el diagnóstico de asma**
  - Prueba de broncodilatación
  - Prueba de broncoconstricción (metacolina, histamina, otras)
  - Variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo
- 2. Confirmar el buen seguimiento terapéutico**
  - Ingreso hospitalario con tratamiento supervisado
  - Nivel matutino de cortisol plasmático (si tratamiento con corticosteroides orales)
- 3. Evaluación de otras enfermedades respiratorias**
  - Volúmenes pulmonares
  - Difusión alveolo-capilar
  - TC de senos y vías respiratorias altas
  - TC de tórax
  - Recuento de células inflamatorias en esputo

- Óxido nítrico exhalado
- Laringoscopia
- Broncoscopia

#### **4. Evaluación de factores agravantes**

- Evaluación alergológica con prick tests /IgE sérica
- pH-metría esofágica
- Evaluación psiquiátrica
- Evaluación de riesgo laboral respiratorio

#### **5. Completar el diagnóstico con el fenotipo de asma**

Recientemente, un grupo de trabajo de asma grave del Comité de Asma de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) ha revisado los conceptos actuales y las novedades terapéuticas en el asma grave y de control difícil (Barranco y cols. J Investig Allergol Immunol Clin 2012, en prensa), que constituye la base del resumen que se presenta a continuación.

En el abordaje diagnóstico y terapéutico del asma grave se recomienda seguir un esquema protocolizado mediante algoritmos de decisión que, de forma secuencial, establezcan los procedimientos y fármacos que se deben emplear de forma racional. Reconocer el fenotipo del asma grave puede aportar ventajas terapéuticas y el tratamiento no tiene que perseguir necesariamente el control absoluto de los síntomas, por lo que recomienda acordar con el paciente un nivel tolerable máximo de síntomas asmáticos y que dispongan un plan de acción por escrito individual. Se debe realizar un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir los mejores resultados y posteriormente espaciarlas.

## **2. Concepto y definiciones**

Ante la sospecha de asma grave es recomendable seguir un algoritmo diagnóstico e investigar posibles comorbilidades asociadas, factores desencadenantes de la enfermedad y la adherencia al tratamiento. Por el momento no hay una definición clara de asma grave. El grupo de trabajo de asma grave de la SEAIC ha propuesto las siguientes definiciones, basándose en el objetivo principal del tratamiento del asma: su control actual y el del riesgo futuro.

**Asma persistente grave:** Aquel asma que necesita dosis altas de CI, con o sin GCO, para conseguir y mantener su control (tanto de la clínica actual como del riesgo futuro de exacerbaciones, inestabilidad, o disminución de la función pulmonar o efectos adversos de la medicación). Lleva asociado otros tratamientos farmacológicos aconsejados por las guías [6,8] como el uso de adrenérgicos  $\beta_2$ -de larga duración. En la tabla I se muestran las equivalencias de dosis altas para los diferentes CI para adultos y niños [8].

**Asma persistente grave infratratada:** asma grave que no recibe la dosis adecuada de corticosteroides para su control, ya sea por no prescribirse, por no realizarse un cumplimiento terapéutico adecuado o por no hacer una técnica inhalatoria correcta.

**Asma de control difícil:** Aquella asma en la que no se han controlado las comorbilidades asociadas y/o los desencadenantes, o no se han excluido otras entidades que puedan cursar con asma, lo que dificulta su control diario y la prevención de las exacerbaciones.

**Asma persistente grave controlada:** asma controlada con altas dosis de CI, que no se pueden disminuir para seguir manteniendo el control diario y del riesgo futuro de exacerbaciones.

**Asma persistente grave parcialmente controlada:** asma que está recibiendo altas dosis de CI, pero que no logra mantener un buen control diario o prevenir totalmente el riesgo futuro de exacerbaciones, precisando en estos casos ciclos de GCO o aumentar más la dosis de CI.

**Asma persistente grave no controlada:** asma que precisa GCO para intentar conseguir el control, padeciendo los efectos adversos de la medicación o presentando un alto riesgo de padecerlos. Englobaría todos aquellos pacientes con asma cuya enfermedad se caracteriza por ser particularmente agresiva, que está insuficientemente o mal controlada, a pesar de seguir una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico [8]. Para llegar a este diagnóstico se precisa un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses por parte de un especialista [1,9].

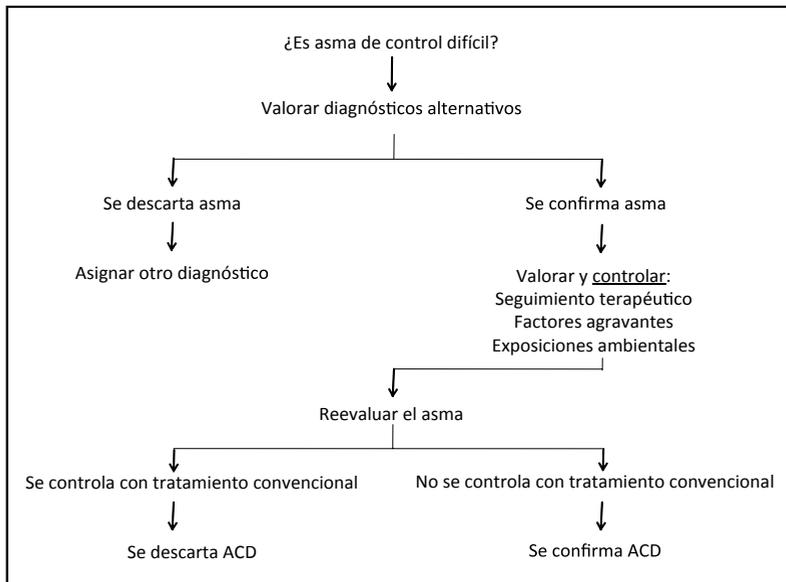
Englobaría:

**Asma persistente grave corticodependiente:** Aquella asma grave no controlada, que precisa GCO diarios para el control diario de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones.

**Asma persistente grave resistente al tratamiento ó córticorresistente:** Aquella asma grave no controlada que, a pesar de recibir altas dosis de GCO, no se consigue el control actual ni prevenir el riesgo de padecer exacerbaciones.

Cuando un paciente tiene asma con mala evolución, los primeros pasos a seguir son:

- 1) Confirmar si ha habido un diagnóstico correcto de asma.
- 2) Revisión del tratamiento que lleva el paciente y su grado de cumplimiento.



### 3. Asma de control difícil

El algoritmo diagnóstico del ACD propuesto en GEMA 2009 se muestra en la figura 1.

#### 3.1 Búsqueda de enfermedades que cursan con asma

En todo paciente con asma grave se debe excluir la existencia de broncopulmonar alérgica (ABPA) y el síndrome de Churg-Strauss.

En el caso de la ABPA, investigando sus criterios específicos de diagnóstico (IgE total, IgE e IgG específica a *Aspergillus fumigatus*, bronquiectasias centrales). Estos pacientes pueden beneficiarse del uso de antifúngicos, como el itraconazol.

Se sospechará la vasculitis granulomatosa eosinofílica de Churg-Strauss en aquellos pacientes con sinusitis y alteraciones en la radiografía (Rx) de senos paranasales, datos de enfermedad multisistémica, eosinofilia periférica mantenida (mayor del 10%), neuropatía, infiltrados pulmonares transitorios, cardiomegalia, microhematuria, elevación de la PCR o VSG en ausencia de infección, y anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo (ANCA).

### 3.2. Búsqueda de comorbilidades

En personas con sospecha de asma grave no controlada, es primordial intentar la identificación de estos factores antes de aumentar el tratamiento, ya que esto puede ayudar a controlar la enfermedad.

*Rinitis:* La prevalencia de rinitis en enfermos asmáticos es muy alta, mucho mayor que en la población general. En España, un estudio reciente muestra una prevalencia de rinitis en asmáticos del 89,9%. La guía ARIA describe la importancia de la vía área superior en el inicio, mantenimiento y exacerbación del asma. Aunque la rinitis alérgica y la no alérgica están asociadas con un peor control del asma, todavía no esta clara su asociación con el asma grave.

*Rinosinusitis crónica:* A diferencia de la rinitis, sí que se ha asociado la presencia de rinosinusitis crónica con el asma grave, sobre todo si lleva asociada poliposis e hipersensibilidad a aspirina.

*Reflujo gastroesofágico (RGE):* Se ha implicado al RGE en el asma no controlada pero la escasa mejoría encontrada al tratarlo sugiere que su contribución al asma grave es variable. Además, fármacos empleados en el asma como corticosteroides y teofilinas pueden contribuir al desarrollo de RGE.

*Factores psicosociales:* el control del asma puede estar influido por varios factores psicosociales. Estos pacientes necesitan ayuda multidisciplinar para mejorar su asma.

*Obesidad:* La obesidad parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de asma pero algunos autores no encuentran dicha asociación. Se ha relacionado la obesidad con el asma grave, sobre todo en mujeres y la pérdida de peso con un mayor control del asma, aunque sin mejoría de la HRB. Por otra parte, se ha observado en los pacientes obesos una mayor resistencia al tratamiento corticoideo.

*Disfunción de las cuerdas vocales* se define como una aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas, lo que produce una obstrucción de la vía respiratoria. Aparece de forma característica en mujeres jóvenes. El síntoma predominante es estridor con disnea, opresión torácica, tos y, a veces, sibilancias, habitualmente son cuadros autolimitados. Estos síntomas pueden confundirse con asma o pueden coexistir con ella. A diferencia del asma, la disfunción de las cuerdas vocales suele causar más dificultades para inspirar que para espirar. La espirometría forzada puede ser normal en la fase asintomática, pero en el momento de la crisis tiene una morfología característica: aplanamiento de la curva inspiratoria de flujo volumen, que evidencia la obstrucción al flujo aéreo extratorácico, con limitación adicional al flujo espiratorio. El diagnóstico definitivo se realizará mediante la laringoscopia.

*Menstruación:* Más del 40% de las mujeres asmáticas padecen un empeoramiento premenstrual de sus síntomas, pero las exacerbaciones graves premenstruales son raras y no mejoran con corticosteroides sistémicos y agonistas  $\beta_2$ .

*Tabaquismo.* El humo del tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes para un mal control del asma. El hábito de fumar puede contribuir al desarrollo y manifestaciones de asma grave; fumadores con asma son más sintomáticos y tienen exacerbaciones más graves, más visitas a urgencias, una menor respuesta a los corticoides y un deterioro más rápido de la función pulmonar que los no fumadores. Los niños cuyos padres fuman tienen síntomas más graves.

### 3.3. Búsqueda de desencadenantes

#### 3.3.1. Exposición a alérgenos

Aunque la atopía es más común en el asma leve o moderada, se ha objetivado sensibilización a aeroalérgenos en el 60% de pacientes con asma grave. Recientemente se ha publicado un estudio observacional español sobre el asma persistente grave no controlada. Se analizaron un total de 36.649 pacientes con asma, 1.423 de ellos (3,9%) padecían asma grave persistente no controlada, según criterios clínicos. El 55,8% de ellos presentaban una prueba cutánea positiva a los alérgenos comunes y el 54,2% tenían niveles altos de IgE total.

Además de su papel como inductores de asma bronquial, los aeroalérgenos son factores precipitantes comunes de exacerbaciones asmáticas en personas sensibilizadas y tanto la gravedad de los síntomas asmáticos como las alteraciones funcionales respiratorias se han relacionado con el nivel de exposición alérgica. Se ha encontrado una relación entre exposición alérgica, hospitalización y muertes por asma. Se ha evidenciado un aumento de hospitalizaciones por reagudizaciones asmáticas en los meses de mayor presión alérgica. Esto se ha demostrado durante la polinización de plantas de importancia alergológica y coincidiendo con una mayor presencia de hongos alérgicos, que pueden aumentar el riesgo de muerte por asma hasta 200 veces en sujetos sensibilizados a hongos.

Por otra parte, se ha demostrado la existencia de una interacción sinérgica entre sensibilización, exposición alérgica e infección viral en los sujetos asmáticos durante una exacerbación aguda, tanto en niños como en adultos.

#### 3.3.2. Exposición a agentes ocupacionales

Está bien documentado que el riesgo de sufrir asma de comienzo en la edad adulta aumenta con la exposición a ciertas sustancias laborales con capacidad sensibilizante. En un estudio longitudinal *del European Community Health Survey (ECRHS)*, el riesgo poblacional atribuible a la exposición laboral para el desarrollo de asma del adulto estaba entre el 10% y el 25%, lo que equivale a una incidencia de asma de nuevo comienzo de 250–300 casos por

millón de personas por año. Se ha descrito que la exposición laboral contribuye en aproximadamente una de cada siete exacerbaciones graves del asma entre los trabajadores expuestos, aunque hay muy pocos datos que relacionen la exposición a sustancias laborales y la gravedad o el control del asma. En el estudio EGEA (*French Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy*) se ha evaluado la relación entre la exposición a sustancias causantes de asma ocupacional (AO) y la gravedad de esta enfermedad. En dicho estudio se utilizó una puntuación de gravedad del asma basada en indicadores clínicos y se desarrolló un método para determinar la exposición relevante a sustancias causantes de AO. Los tipos de exposiciones laborales se clasificaron en sustancias conocidas como causantes de la enfermedad (de peso molecular alto o bajo y ambientes con exposición “mixta”) y en sustancias irritantes no causantes de asma. Se observó que los pacientes con asma grave tenían exposición laboral a sustancias causantes de asma con mayor frecuencia que los pacientes con asma leve o los individuos control, mientras que se observó un patrón inverso para la exposición a irritantes (mayor frecuencia de exposición en los sujetos control).

Al considerar agentes concretos causantes de AO, se encontró una asociación significativa entre la gravedad del asma y la exposición a sustancias químicas muy reactivas, productos de limpieza industriales y metales sensibilizantes, el látex y también para ambientes mixtos como los trabajos de producción textil.

En los casos de AO mortal publicados se han identificado varios agentes responsables, tanto de alto como de bajo peso molecular. En la mayoría de los casos de AO mortal no se habían realizado determinaciones de IgE específica ni provocaciones con los agentes sospechosos.

### **3.3.3. Infecciones respiratorias**

Las infecciones respiratorias víricas, y en algunos casos bacterianas, contribuyen a las exacerbaciones graves de asma. Sin embargo, su papel en el desarrollo de asma persistente grave es todavía desconocido. Estudios prospectivos de cohortes han sugerido que las infecciones por rinovirus son un factor de riesgo para el desarrollo de asma, aunque todavía es desconocido cómo influyen

en la gravedad. Las infecciones por el rinovirus son la causa más frecuente de exacerbaciones de asma y uno de los mayores motivos de ingreso. Estas exacerbaciones son más graves y prolongadas y están asociadas a inflamación neutrofílica. También son más refractarias al tratamiento con corticosteroides comparadas con otros tipos de exacerbaciones. Se ha objetivado en un estudio *in vitro* que el epitelio bronquial no puede generar espontáneamente interferón como respuesta a la infección por rinovirus. Estos hallazgos podrían explicar por qué el virus continúa replicándose y causa daño citotóxico, y por qué las infecciones víricas responden mal al tratamiento con corticosteroides. Infecciones por bacterias intracelulares como la *Clamidia* también se han asociado con asma grave crónica.

### 3.3.4. Contaminantes y tóxicos

Los asmáticos son más vulnerables a los contaminantes, pudiendo empeorar su evolución incluso con concentraciones inferiores a las permitidas. Varios estudios han mostrado una asociación entre hospitalizaciones por asma y concentraciones de SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, ozono y partículas. Además, la descompensación clínica de los pacientes asmáticos alérgicos a pólenes durante la estación polínica, se ve incrementada por los niveles altos de contaminantes. Esto se objetiva por un aumento en la sintomatología y del consumo de medicación broncodilatadora de rescate.

### 3.3.5. Fármacos

#### *Aspirina y Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

La prevalencia de la hipersensibilidad a AINEs oscila del 0,6% al 2,5% en la población general, y del 3% al 11% en los pacientes adultos con asma. La ingestión de AAS y otros AINEs precipita ataques agudos de asma grave en las tres primeras horas después de la exposición al fármaco, que pueden ir asociados con rinorrea profusa, inyección conjuntival y ocasionalmente afectación de otros órganos.

Se ha demostrado que el asma inducida por aspirina resulta de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en las vías aéreas de los pacientes sensibles. Se han descrito al menos dos isoenzimas denominadas COX-1 (constitutiva) y COX-2 (inducible), cuya producción es determinada por dos genes diferentes. La inhibición

de la COX-1, pero no la de la COX-2, precipita ataques de asma en los individuos sensibles.

El tratamiento del asma inducido por AAS no difiere en sus aspectos generales de las pautas terapéuticas diseñadas para el tratamiento del asma persistente. La mayoría de los pacientes presentan asma persistente moderada a grave, y aproximadamente la mitad requiere tratamiento crónico con corticosteroides orales para el control de la enfermedad. Adicionalmente, en muchos casos se requiere cirugía rinosinusal y en algunos pacientes está indicada la desensibilización. Algunas guías aconsejan que se adiestren a estos pacientes en la autoadministración de adrenalina.

#### *Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (ECAS)*

La tos asociada al uso de IECAS aparece en el 3 a 20% de los pacientes tratados, según las series consultadas. Es más frecuente en mujeres con independencia de la dosis del fármaco y el tiempo de tratamiento con el mismo, puede aparecer a la semana de comenzar el tratamiento pero en contadas ocasiones se puede retrasar la aparición hasta 6 meses.

#### *$\beta$ -bloqueantes*

Los  $\beta$ -bloqueantes pueden provocar una crisis de broncoespasmo tanto en pacientes asmáticos como en sujetos sanos, independientemente de la vía utilizada (oral, intravenosa o incluso conjuntival). Por tanto, debemos ser muy cuidadosos a la hora de prescribir este grupo de fármacos a pacientes asmáticos o con EPOC aunque el agente prescrito sea cardioselectivo o agonista parcial ya que la selectividad de estos agentes no es absoluta.

## **4. Tratamiento y cumplimiento terapéutico**

El tratamiento farmacológico del paciente con asma grave debe ser intenso desde el inicio, incluyendo dosis altas de CI, agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA), antileucotrienos, omalizumab e incluso corticosteroides orales (por ejemplo, 40 mg de prednisolona durante 15 días) con el objetivo de conseguir el control o la mejor respuesta posible. Una vez alcanzado un aceptable nivel de control es posible iniciar una estrategia de reducción de fármacos.

A pesar de sus efectos secundarios, los corticosteroides orales siguen siendo el fármaco de elección. Su administración debe ajustarse a la mínima dosis que permita mantener al paciente oligosintomático y con el mínimo de exacerbaciones; el control total de la enfermedad no es siempre la meta final del tratamiento. Por ello, se acepta un uso frecuente de medicación de alivio y conviene acordar con el paciente un compromiso respecto al nivel de síntomas tolerables. El ahorro de corticosteroides orales ha sido el principal objetivo de una serie de medicamentos (inmunomoduladores) utilizados específicamente en el ACD. La reducción de corticosteroides que han mostrado estos fármacos ha sido muy modesta y su papel en el tratamiento del ACD no está del todo establecido. La aproximación más reciente en este sentido ha sido el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (etanercept, infliximab), que tras datos iniciales prometedores, no han confirmado su eficacia.

Algunos enfermos con ACD pueden beneficiarse del tratamiento con teofilina ajustando sus niveles séricos al rango terapéutico.

Reconocer el fenotipo del enfermo puede aportar ventajas terapéuticas. Así, en el asma asociado a atopia, con altos niveles de IgE, omalizumab disminuyó el número de hospitalizaciones y las visitas a los servicios de urgencias. Por otra parte, en el asma asociada a poliposis nasal e intolerancia a aspirina podrían ser útiles los antileucotrienos. Otro grupo de asmáticos con crisis graves y súbitas beneficiarse de la autoadministración de adrenalina con jeringas precargadas.

En el asmático grave, además de revisar su tratamiento habitual y prescribirle el escalón terapéutico adecuado, se deberá revisar el grado de cumplimiento de dicho tratamiento ya que su incumplimiento es motivo suficiente para una mala evolución. La adherencia al tratamiento no es con frecuencia óptima, habiéndose estimado que entre un 30% a un 50% de asmáticos no realizan su tratamiento adecuadamente. El grado de cumplimiento es difícil de valorar pero podría intentarse mediante recuento de comprimidos o número de envases de inhaladores consumidos, pero a nivel de la práctica diaria las preguntas indirectas sobre el uso de la medicación pueden ayudar.

La adherencia al tratamiento mejora cuando la relación médico-paciente es buena, se emplea la técnica inhalatoria más adecuada para el paciente, se realizan supervisiones periódicas del cumplimiento y se clarifica la información necesaria. Es esencial el seguimiento regular y las recomendaciones escritas de automanejo de su asma (que deben incluir la actitud a seguir en caso de deterioro de su asma).

El tratamiento farmacológico de control para el asmático grave estará constituido por CI a altas dosis [1000-2000 µg de dipropionato de beclometasona (DPB) o equivalente para adultos, y hasta 400 µg de DPB para niños mayores de 5 años] junto con un LABA, generalmente en un único inhalador. Para la mayoría de los CI la frecuencia de inhalación recomendada es de dos veces al día, aunque la administración de budesónida puede ser más eficaz administrada 4 veces al día.

Añadir leucotrienos puede ser útil en algunos pacientes, especialmente en aquellos con hipersensibilidad a la aspirina, pero hay que destacar que su efectividad es menor que la de los LABA. También se puede añadir teofilina de liberación retardada. La *British Thoracic Society* (BTS) valora la posibilidad de añadir al tratamiento  $\beta_2$  agonistas orales de liberación retardada, aunque con gran precaución ya que la mayoría de estos pacientes suelen estar tomando LABA. Si bien gran parte de las guías no recomiendan el uso del bromuro de ipratropio, o ensayos bien controlados recientes sugieren que la adición de bromuro de tiotropio es eficaz en el tratamiento de pacientes asmáticos y mejora la función pulmonar de los pacientes con asma grave mal controlada. Pueden utilizarse los anticolinérgicos para el manejo del episodio agudo (añadidos a los agonistas  $\beta_2$  de corta duración) y como medicación de rescate en aquellos pacientes con mala tolerancia a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración, aunque tendrán un comienzo de acción más lento que estos.

A pesar de utilizar todas las terapias adicionales descritas, hay un subgrupo de pacientes que requerirán corticosteroides orales para mejorar su control, aunque esto irá asociado a efectos secundarios. Se recomienda utilizar la prednisolona como corticoide oral de elección, aunque no hay evidencia sobre el horario o la pauta más adecuada. La BTS recomienda en niños subir los CI a dosis

mayores de 800 µg de DPB o equivalente, previo a comenzar con los corticosteroides orales.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE circulante y reduce intensamente los niveles de IgE libre. Está indicado en pacientes con asma alérgica mayores de 6 años, que continúan sintomáticos pese a utilizar el tratamiento referido anteriormente, y sobre todo con frecuentes exacerbaciones. Omalizumab se administra cada 2 ó 4 semanas dependiendo de la dosis (cálculo por niveles de IgE total previo al inicio del tratamiento y peso) por vía subcutánea. Los niveles máximos de IgE con lo que se puede administrar este fármaco son de de 1.500 UI/ml sin sobrepasar la dosis máxima de 600mg cada 2 semanas.

Los ensayos clínicos han demostrado que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento con omalizumab demuestre efectividad. En general, omalizumab es bien tolerado, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones locales. Debe ser administrado en el medio hospitalario bajo supervisión directa del especialista, al haberse descrito casos aislados de anafilaxia asociada a su administración.

## Bibliografía

- 1) BARRANCO, P., *et al.* (2012), «Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma», *J Investig Allergol Clin Immunol* (en prensa).
- 2) BOUSQUET, J., *et al.* (2010), «Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 926-38.
- 3) GINA Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHBLI/WHO Workshop Report, (2007), Available from <http://www.ginasthma.com>.
- 4) GEMA 2009, (2010), «Guía Española para el manejo del asma», *J Investig Allergol Clin Immunol* 20 (suppl 1), pp. 1-59.
- 5) WARK, PAB., GIBSON, P.G. (2006), «Asthma exacerbations 3: Pathogenesis», *Thorax* 61, pp.909-15.
- 6) TAYLOR DR, *et al.* (2008), «A new perspective on concepts of asthma severity and control», *Eur Respir J* 32, pp. 545-54.

- 7) HOLGATE ST, POLOSA R. (2006), «The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults», *Lancet*. 368, pp.780-93
- 8) LACASSE, Y., et al. (2005), «Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma», *Can Respir J* 12, pp.211-7.
- 9) British Thoracic Society (BTS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2008), «British guideline on the management of asthma», *Thorax* 63(Suppl 4), pp. 1-121.
- 10) PETERS, S.P., et al. (2010), «Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma», *N Eng J Med* 363, pp. 1715-26.
- 11) RODRIGO, G.J., NEFFEN, H., CASTRO-RODRIGUEZ, J.A. (2011), «Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review», *Chest* 139, pp. 28-35.
- 12) European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. (2003), «The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma», *Eur Respir J* 22, pp. 470-7.
- 13) MOORE, W.C., et al. (2007), «Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program», *J Allergy Clin Immunol* 119, pp.405-13.
- 14) QUIRCE, S., Et al. (2011), «Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21, pp.466-71.
- 15) O'HOLLAREN, M.T., et al. (1991), «Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma», *N Engl J Med* 324, pp. 359-63.
- 16) HENNEBERGER, PK, MIRABELLI, MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Höglund A, et al. (2010), «The occupational contribution to severe exacerbation of asthma», *Eur Respir J* 36, pp.743-50.
- 17) LE MOUAL, N., ET AL. (2005), «Asthma severity and exposure to occupational asthmogens», *Am J Respir Crit Care Med* 172, pp. 440-5.
- 18) ORTEGA, H.G., et al. (2002), «Fatal asthma from powdering shark cartilage and review of fatal occupational asthma literature», *Am J Ind Med* 42, pp.50-4.
- 19) QUIRCE, S., BOBOLEA, I., BARRANCO, P. (2012), «Emerging drugs for asthma», *Expert Opin Emerg Drugs* 17, pp. 219-37.
- 20) MORJARIA, J.B., POLOSA, R. (2010), «Recommendation for optimal management of severe refractory asthma», *J Asthma Allergy* 3, pp. 43-56.





# **CAPÍTULO XVI**

## **Asma y Embarazo**

**Blanca Sáenz de San Pedro Morera**

## 1. Introducción

El asma bronquial es la enfermedad pulmonar crónica más común y potencialmente más grave que puede presentarse durante el embarazo. En varios estudios se han descrito en las mujeres asmáticas un mayor riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo que en las no asmáticas, encontrándose una mayor frecuencia de aparición de preeclampsia, hipertensión, placenta previa, parto prematuro, bajo peso al nacimiento, malformaciones congénitas, retraso en el crecimiento uterino y mortalidad perinatal (1). Sin embargo, otros estudios observacionales muestran una relación estrecha entre la presencia de estas complicaciones y un mal control del asma durante el embarazo (evidenciado por síntomas, alteraciones de la función pulmonar y exacerbaciones), por tanto un mejor control del asma conllevaría a una mejor evolución del embarazo en las mujeres gestantes (2).

Por otra parte, para un buen control del asma se debe recurrir en ocasiones a fármacos que pueden ser perjudiciales para el feto, por lo que debemos conocer aquellos que han mostrado mayor seguridad al administrarse en mujeres embarazadas.

Además de la acción del asma sobre el embarazo, debemos considerar también el efecto del embarazo sobre la evolución del asma. La mayoría de los estudios coinciden en que en pacientes asmáticas la evolución de su enfermedad sigue la llamada “ley de tercios”, mejorando en un tercio de las gestantes, permaneciendo sin cambios otro tercio y por último, empeorando de su enfermedad el tercio restante; este patrón se conserva en los sucesivos embarazos de una misma mujer. El primer trimestre es bien tolerado generalmente en mujeres asmáticas, no produciéndose un incremento de los síntomas hasta el 4º mes de la gestación, con un pico en el 6º mes, independientemente de la severidad del asma. Sólo de un 10% a un 20% de gestantes asmáticas presentan síntomas durante el parto, que por otra parte son leves y se pueden controlar fácilmente. Tras el parto, el asma recupera, en los 3 meses siguientes, el grado de severidad que presentaba previo al embarazo en el 72% de las mujeres asmáticas (3).

## 2. Epidemiología

La prevalencia de asma durante el embarazo, varía según diferentes estudios. Se calcula que en Estados Unidos se ha producido un incremento, especialmente entre la población joven, de forma que si en el periodo comprendido entre 1997-2001 la prevalencia fue de 3,7% al 8,4%; en los últimos años se ha incrementado al 8,4%-9,5%. Estas variaciones se amplían a nivel internacional, observando en Canadá una prevalencia de 0,4% frente a Australia Occidental con un 12,4%, quizás también debido a que en esta área la prevalencia de asma, en la población general, es mayor (4, 5). Existen diferencias genéticas, étnicas, sociales, económicas y ambientales, así como del concepto de asma, período evolutivo o población estudiada, que contribuyen a estas amplias diferencias internacionales observadas en la prevalencia de asma durante el embarazo (4).

## 3. Fisiopatogenia

Durante el embarazo se producen múltiples cambios fisiológicos, siendo algunos beneficiosos en la evolución del asma, pero otros son claramente perjudiciales (Tabla 1).

*Factores que pueden mejorar el asma*

- Broncodilatación mediada por progesterona y/o factor natriurético axial
- Disminución de la histamina plasmática, por aumento de la histaminasa circulante
- Incremento de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica, mediado por estrógenos, progesterona y/o glucocorticoides
- Aumento del cortisol libre, con su acción antiinflamatoria
- Estabilización bronquial inducida por prostaglandina I<sub>2</sub>
- Aumento de la vida media o disminución de la unión a proteínas plasmáticas de broncodilatadores endógenos o exógenos
- Broncodilatación mediada prostaglandina E ( en último mes)
- Descenso del feto (en últimas 4 semanas)

*Factores que pueden empeorar el asma*

- Respuesta pulmonar refractaria a la acción del cortisol, por unión competitiva a los receptores glucocorticoides de la progesterona, aldosterona o deoxicorticosterona
- Broncoconstricción inducida por prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$
- Disminución de la capacidad residual funcional (FRC), con cierre precoz de la vía aérea, originando alteración de la V/Q
- Aumento de la permeabilidad vascular pulmonar
- Incremento de la resistencia de vías aéreas superiores por congestión nasal
- Mayor susceptibilidad a infecciones virales y/o bacterianas
- Aumento del reflujo gastro-esofágico
- Aumento del stress
- Elevación del diafragma por expansión del útero (en 2º y 3º trimestre)

**Tabla 1. Cambios fisiológicos durante el embarazo que puede afectar el curso del asma.** Modificado de GLUCK, J.C., et al. (2006), «The effect of pregnancy on the course of asthma», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, p. 65.

La acción del embarazo sobre el tracto respiratorio, es básicamente física y funcional. Se produce una elevación del diafragma de 4 cm, un incremento de aproximadamente 2 cm del diámetro transversal de la caja torácica y un aumento de la circunferencia torácica de unos 6 cm. Todo ello conlleva a una disminución del volumen de reserva espiratorio (ERV) y del volumen residual (RV), especialmente en el último trimestre. Por término medio, se origina una disminución de la capacidad residual funcional (FRC) entre un 17% al 25% (3). La capacidad pulmonar total (TLC) está preservada o disminuye ligeramente, sin afectar clínicamente en la evolución del asma (6).

Se acepta, en general, que no se producen modificaciones del flujo espiratorio máximo (PEF) ni del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) (7)

La progesterona se incrementa entre las semanas 6 y 36. Su acción es dual, ya que por una parte al ser un potente relajante de la musculatura lisa mejora el asma por su acción broncodilatadora, pero por otro lado esta misma acción a nivel del esfínter esofágico inferior da lugar a reflujo esofágico, que agrava el asma (3). También se ha observado que puede reducir la sensibilidad del receptor  $\beta$  adrenérgico y contribuir al incremento de la inflamación (7).

Por otra parte, el incremento de la concentración de progesterona origina una estimulación del centro respiratorio, que se traduce en un aumento del volumen corriente (VT) que, al no modificarse la frecuencia respiratoria, da lugar a un estado de hiperventilación y por consiguiente una ligera alcalosis respiratoria (7). Ello condiciona una disnea fisiológica, presente en un 60-70% de las mujeres gestantes en el primer y segundo trimestre, a la que también contribuye el aumento del volumen sanguíneo pulmonar, la anemia y la congestión nasal (6). Puede resultar difícil diferenciar la “disnea fisiológica” de la “patológica”, en esta última encontramos una frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto, PaCO<sub>2</sub> <30 mm Hg o >35 mm Hg o mediciones alteradas del FEV<sub>1</sub>. La presencia de disnea de aparición brusca y/o episodios paroxísticos de disnea, va a favor de patología bronquial (6)

Hay que resaltar igualmente el predominio de la respuesta linfocitaria Th2 en la placenta, cuya finalidad es evitar el desarrollo de una respuesta inmunológica materna de rechazo a los antígenos fetales, ello potenciaría el desequilibrio preexistente de la respuesta inmunológica, pudiendo ejercer un efecto nocivo sobre la evolución del asma (7)

Por último, respecto a los factores en el asma, que pueden modificar el curso del embarazo encontramos:

- la relación entre el tabaquismo materno y el bajo peso neonatal, que es más estrecho en las mujeres asmáticas
- las características normales de la circulación fetoplacentaria determinan que la hipoxia materna, secundaria al mal

control del asma, se traduce en una desaturación de oxígeno desproporcionada de la Hb fetal

- la inflamación propia del asma y el aumento de las células inflamatorias activadas en la sangre materna pueden contribuir también a un peor pronóstico del embarazo (7)

#### 4. Clínica

Los síntomas clásicos característicos del asma como son las sibilancias, disnea o tos persistente, están presentes en aproximadamente un 80% de mujeres ya diagnosticadas de asma bronquial, antes o durante el embarazo (4). Esta frecuencia se encuentra incrementada en pacientes fumadoras.

Al igual que en cualquier paciente asmático, el asma en las mujeres embarazadas se clasifica según la gravedad en intermitente y persistente, con los grados leve, moderado y grave (tabla 2).

	<b>INTERMITENTE</b>	<b>PERSISTENTE LEVE</b>	<b>PERSISTENTE MODERADA</b>	<b>PERSISTENTE GRAVE</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	≤2 días /semana	> 2 días/semana (no diario)	Síntomas a diario	Síntomas continuos
<b>Síntomas nocturnos</b>	≤2 veces/mes	>2 veces/mes	>1 vez/semana	≥4 veces/semana
<b>Limitación de la actividad diaria</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar (FEV1 o PEF)% teórico</b>	>80%	>80%	>60% - <80%	≤60%

**Tabla 2. Clasificación de la gravedad del asma en pacientes embarazadas** *Modificado de ACOG practice bulletin (2008), «Asthma in pregnancy», Obstet Gynecol 111, p. 458.*

Sin embargo, debido a que las gestantes asmáticas generalmente ya estaban diagnosticadas de esta enfermedad antes del embarazo,

la clasificación según el control del asma parece más útil a la hora de la intervención terapéutica (tabla 3).

VARIABLE	BIEN CONTROLADA	PARCIALMENTE CONTROLADA	MAL CONTROLADA
Síntomas diurnos	≤2 días /semana	>2 días/semana	Continuos
Síntomas nocturnos/ Despertares	≤2 veces/mes	1-3 veces/semana	≥4 veces/semana
Interferencia en actividad normal	Ninguna	Cualquiera	Frecuente
Uso de SABA	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces/día
FEV1 o PEF (% del valor teórico o mejor personal)	>80%	60-80%	<60%
Exacerbaciones que requieran GS (nº)	0-1/año	≥2/año	≥2/año‡

**Tabla 3. Clasificación del control del asma en mujeres embarazadas.**  
Modificado de SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», *N Engl Med* 360, p. 1864.

Abreviaturas: SABA: agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta, GS: glucocorticoides sistémicos. ‡Hay que considerar la gravedad, frecuencia e intervalo de la última exacerbación.

La frecuencia de aparición de la sintomatología esta en relación con la medicación necesaria para el control del asma previa al embarazo, de forma que las gestantes asmáticas que precisaron medicación para su control (glucocorticoides inhalados, antileucotrienos, cromonas, teofilina, agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de larga duración y/o glucocorticoides sistémicos) son las que con mayor frecuencia presentan sintomatología bronquial. Casi todas las mujeres que durante los 4 meses previos al embarazo han presentado sintomatología bronquial, presentaran síntomas durante el embarazo. Mientras que muy pocas mujeres que han permanecido asintomáticas el año previo al embarazo, van a precisar tratamiento durante el mismo (4).

El síntoma respiratorio que con mayor frecuencia encontramos es, como ya se ha indicado, la disnea, tanto en gestantes sanas como

asmáticas, debida en los tres primeros meses al aumento de la ventilación y en los últimos meses provocada por la presión que realiza el útero sobre el tórax; la disnea se presenta en la posición de decúbito por el desplazamiento del volumen de cierre, y mejora en posición sedente o bipedestación (7).

## 5. Diagnóstico

El diagnóstico de asma es relativamente sencillo, ya que suele haber un diagnóstico previo al embarazo. Sin embargo, en ocasiones deberemos realizar pruebas diagnósticas, bien por una evolución clínica o respuesta al tratamiento atípicas o por ausencia de historia anterior de asma. El diagnóstico alternativo más frecuente es la ya mencionada disnea del embarazo, la cual no se asocia a tos, sibilancias, opresión torácica u obstrucción bronquial. Otros posibles diagnósticos diferenciales incluyen tos por reflujo gastroesofágico o goteo posnasal, bronquitis, disfunción laríngea, edema pulmonar y embolismo pulmonar. La presencia de una disminución del  $FEV_1$  o del cociente  $FEV_1/FVC$  asociado a una mejoría  $\geq 12\%$  del  $FEV_1$  tras la administración de salbutamol confirman el diagnóstico de asma en el embarazo. El test de metacolina para confirmar la hiperreactividad bronquial en pacientes con función pulmonar normal, está contraindicado en el embarazo por ausencia de estudios sobre su seguridad. Sin embargo, toda mujer embarazada en la que no se ha podido confirmar el diagnóstico debe ser tratada como asmática hasta que esta prueba postparto pueda realizarse. No existen estudios de la utilidad del óxido nítrico exhalado en las mujeres embarazadas.

Respecto a un diagnóstico alergológico por asma persistente, es preferible realizar determinación de IgE específica frente a aquellos alérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios) que realizar pruebas cutáneas con dichos alérgenos, por el riesgo de una reacción sistémica (2)

La valoración del grado de control del asma está en función de los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, donde se incluyen las características clínicas (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar (tabla 2).

La espirometría es la prueba funcional de elección en el diagnóstico de asma durante el embarazo, pero la medición del flujo espiratorio máximo (PEF) es una alternativa aceptada. Como ya se ha indicado, tanto el FEV<sub>1</sub> como el PEF raramente se ve alterado por el embarazo en condiciones fisiológicas, por tanto estas medidas nos sirven para la valoración del control del asma en las gestantes asmáticas (2)

Por último, destacar que la presencia de acidosis respiratoria en la gasometría arterial tiene mucha más repercusión en la gestación que fuera de ésta, ya que sabemos en el embarazo se parte de una alcalosis metabólica (7)

## 6. Tratamiento

Las medidas generales del tratamiento del asma durante el embarazo no difieren de las recomendadas a cualquier paciente con asma.

La finalidad del tratamiento es garantizar una actividad normal sin limitaciones, minimizar los síntomas, evitar exacerbaciones, conservar una función pulmonar normal y por último, que los efectos adversos de la medicación empleada sean mínimos. Es responsabilidad del médico el conseguir un tratamiento óptimo para mantener el control del asma mejorando la calidad de vida de la mujer embarazada así como conseguir una maduración fetal normal (9)

Los pilares básicos en los que se fundamenta el manejo y tratamiento del asma durante el embarazo son:

### 6.1. Valoración y seguimiento

El seguimiento deberá ser mensual, realizándose en las consecutivas visitas una espirometría para objetivar las posibles variaciones de la función pulmonar, anamnesis detallada (frecuencia de los síntomas, presencia de asma nocturno, interferencia en actividades, exacerbaciones y necesidad de medicación) y exploración física, con especial atención en la auscultación pulmonar (9). Mayor

control se debe realizar durante el segundo trimestre de embarazo, ya que es el periodo que conlleva mayor riesgo de desarrollar una descompensación grave del asma, mientras que la mayor parte de las gestantes mejoran su sintomatología en el último mes (7). Incluso en el asma mal controlado, las pacientes deben ser reconocidas cada 1 ó 2 semanas hasta alcanzar el control de su asma (2).

Se ha observado que las gestantes con un  $FEV_1 < 80\%$  tiene un riesgo mayor de morbilidad asmática y complicaciones durante el embarazo. La determinación domiciliaria del PEF puede ser una valiosa herramienta en los casos de asma moderado o grave (9).

Dado que el asma se asocia a un retraso en el crecimiento uterino, así como a parto pretérmino, los obstetras deben estar siempre implicados en el cuidado de las gestantes embarazadas y obtener información durante las visitas prenatales.

## **6.2. Evitación de factores desencadenantes**

Hay evitar todos aquellos factores susceptibles de desencadenar una crisis asmática, como epitelios de animales, humo de tabaco, polución ambiental. Como en cualquier paciente con asma se debe iniciar el tratamiento con medidas ambientales que reduzcan al mínimo posible las exposiciones a agentes irritantes y/o alérgenos perjudiciales, incidiendo especialmente en la necesidad de evitar el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo (9)

Se deben instaurar las medidas de prevención adecuadas en el grupo de gestantes asmáticas cuya enfermedad se exacerba con AINE, así como detectar y tratar las posibles causas de empeoramiento del asma, preferentemente las infecciones respiratorias y la patología nasosinusal (7)

## **6.3. Educación de la paciente**

La paciente debe comprender que el déficit de tratamiento y la falta de control de la enfermedad constituyen las principales causas de la morbimortalidad materno-fetal.

Por ello, es importante establecer un plan de acción individualizado, que incluya:

- reconocimiento de los síntomas iniciales de una exacerbación y tratamiento lo más precozmente posible
- adhesión al tratamiento
- conocimiento de las técnicas inhalatorias
- evitación de los factores desencadenantes

#### 6.4. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico en el asma se debe sustentar en la administración del mínimo necesario, teniendo siempre en cuenta que es preferible mantener durante la gestación un tratamiento antiasmático continuado que correr el riesgo de situaciones de hipoxia que comprometan la seguridad materno-fetal.

La administración para los alimentos y los medicamentos de los EEUU (FDA) ha clasificado los fármacos en función de su capacidad de inducir teratogenicidad en animales y humanos en 5 categorías (tabla 4) (10)

Categoría	Estudios animales	Estudios humanos	Beneficio puede superar al riesgo
<b>A</b>	Negativos*	Negativos	Si
<b>B</b>	Negativos Positivos†	No realizados Negativos	Si Si
<b>C</b>	Positivos No realizados	No realizados No realizados	Si Si
<b>D</b>	Positivos o negativos	Positivos o casos comunicados	Si
<b>X‡</b>	Positivos o negativos	Positivos o casos comunicados	No

**Tabla 4. Categorías de los fármacos en el embarazo según la FDA**

\* Teratogenicidad no demostrada

† Teratogenicidad demostrada

‡ Fármacos contraindicados en el embarazo

Afortunadamente, la mayor parte de los fármacos empleados en el asma son de uso apropiado en la gestación, clasificándose en las categorías B o C y prefiriéndose siempre la vía inhalada a la parenteral por su menor probabilidad de traspasar la barrera placentaria.

The National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report (NAEPP), desde 1993 realiza actualizaciones periódicas sobre el tratamiento del asma en el embarazo, la última en 2004. Desglosando los fármacos habitualmente empleados en la prevención y tratamiento sintomático del asma, diferenciamos:

#### **6.4.1. Glucocorticoides inhalados**

Constituyen el tratamiento de elección en el asma persistente durante el embarazo. Si bien la mayoría de los estudios concluyen en que la budesonida es el glucocorticoide inhalado de elección en la gestante asmáticas, recientes estudios enfatizan que no existe un dato concluyente que sugiera que los otros glucocorticoides sean menos seguros durante el embarazo. Por tanto, si una mujer está utilizando previo al embarazo otros glucocorticoides inhalados con buen control de su asma, no parece razonable modificar el mismo (9), aunque de entrada, dado que existe una mayor experiencia en su utilización, es razonable iniciar el tratamiento glucocorticoide con budesonida.

#### **6.4.2. Glucocorticoides orales**

El empleo de glucocorticoides sistémicos no se ha asociado a un riesgo de malformaciones congénitas totales, pero sí se ha encontrado un incremento significativo de labio leporino y/o paladar hendido en los recién nacidos de madres que emplearon glucocorticoides sistémicos en el primer trimestre del embarazo (9, 11)

Otros efectos adversos que recientemente se han asociado al consumo de glucocorticoides sistémicos durante el embarazo incluyen preeclampsia, bajo peso al nacimiento y parto prematuro (11).

Si bien, es difícil diferenciar, según los datos disponibles, si estos efectos adversos son debidos directamente al empleo de estos fármacos o secundarios a la acción de un asma grave o no controlado. Se debe valorar riesgo-beneficio en el empleo de los glucocorticoides sistémicos, teniendo en cuenta que un asma grave pobremente tratado, puede provocar mortalidad materna y/o fetal. Las recomendaciones recientes apoyan la utilización de glucocorticoides orales, en el tratamiento prolongado del

asma grave o en el tratamiento de las exacerbaciones durante el embarazo (9)

#### **6.4.3. Broncodilatadores de acción corta**

La mayoría de los estudios realizados muestran un alto perfil de seguridad de los agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta (SABA) durante el embarazo; siendo el salbutamol el de primera elección durante el embarazo al existir un número mayor de publicaciones que avalan su seguridad (11)

#### **6.4.4. Broncodilatadores de acción larga**

Existen pocos datos sobre la utilización de los agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de larga duración (LABA) en el embarazo, pero dado que los perfiles tanto farmacológicos como toxicológicos de salmeterol y formoterol son similares a los  $\beta_2$ - agonistas de acción corta, el grado de seguridad se considera similar (12). Las nuevas guías recomiendan salmeterol como agonista  $\beta_2$ - adrenérgico de larga duración, ya que existe una mayor experiencia de uso, al haber sido comercializado antes (9, 11)

#### **6.4.5. Anticolinérgicos**

El bromuro de ipratropio se recomienda solo en aquellas mujeres que no mejoran sustancialmente tras la administración de agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos inhalados (13)

Otros fármacos que se recomiendan como alternativos, pero no de primera elección durante el embarazo, son:

#### **6.4.6. Teofilinas**

Los estudios y la experiencia clínica confirman la seguridad de teofilina a dosis recomendadas (a una concentración sérica de 5-12 mcg/mL) durante el embarazo (11, 12). No obstante, en el embarazo, en especial el tercer trimestre, se produce una disminución en el aclaramiento de estos fármacos, por lo que se recomienda una estricta monitorización de niveles plasmáticos (5).

#### **6.4.7. Cromonas**

La seguridad de la utilización de las cromonas durante el embarazo está apoyado por los estudios clínicos realizados (12).

### 6.4.8. Antileucotrienos

Los estudios con antileucotrienos son muy limitados, por lo que no se puede llegar a ninguna conclusión ni garantizar la seguridad de estos fármacos durante el embarazo (11, 12). Si bien dado que se han publicado ensayos que han demostrado su seguridad en animales, actualmente se considera como terapia alternativa en aquellas mujeres con buen control con estos fármacos previo al embarazo (12).

### 6.5. Tratamiento farmacológico escalonado

Las guías actuales recomiendan un tratamiento general escalonado para alcanzar y mantener el control del asma (tabla 5 y 6) La disminución de las dosis se debe realizar lo más cuidadosamente posible, por el riesgo de una exacerbación de los síntomas. Los últimos estudios sugieren que sería más prudente posponer la reducción del tratamiento que mantiene el asma controlado hasta después del parto. Sólo en pacientes en el escalón 5 ó 6, podría considerarse una disminución del tratamiento si existe constancia, por su evolución, que va a ser bien tolerada sin perder el control del asma (2)

ESCALONES	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO ALTERNATIVO
1	Ninguno	–
2	GI* a dosis bajas	Antileucotrieno, teofilina o cromona
3	GI a dosis medias	GI a dosis bajas + LABA, antileucotrieno o teofilina
4	GI a dosis medias + LABA†	GI a dosis medias + antileucotrieno o teofilina
5	GI a dosis altas + LABA	–
6	GI a dosis altas + LABA + prednisona vo	–
A demanda	SABA‡	

**Tabla 5. Tratamiento escalonado del asma durante el embarazo.**  
SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», *N Engl Med* 360, p. 1865.  
GI: Glucocorticoides inhalados  
LABA: agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción larga

SABA: agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta

\*De elección la budesonida inhalada, al existir un mayor nº de estudios que avalan su seguridad en el embarazo

† De elección salmeterol, ya que existe una mayor experiencia de uso que con formoterol

‡ De elección salbutamol, por existir mayor nº de publicaciones que garantizan su utilización en el embarazo

GRAVEDAD	INTERMITENTE	PERSISTENTE		
		LEVE	MODERADA	GRAVE
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

**Tabla 6. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento. GEMA 2009 ( Guía Española para el manejo del asma)**

En la tabla 7, se resumen los fármacos recomendados y dosis, basado en las guías tanto del “National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report” (NAEPP), como de “American College of Obstetricians and Gynecologist”, en consonancia con la clasificación de la FDA (2, 8, 12).

FÁRMACO	DOSIS MEDIA	CLASIFICACIÓN FDA	RECOMENDACIÓN
<b>GLUCOCORTICOIDES INHALADOS</b>			<b>Tratamiento de elección</b>
Budesonida	Baja: 180-600 $\mu\text{g}/\text{día}$ Media: 600-1200 $\mu\text{g}/\text{día}$ Alta: > 1200 $\mu\text{g}/\text{día}$	B	Glucocorticoide de elección
Beclometasona	Baja: 80-240 $\mu\text{g}/\text{día}$ Media: 240-480 $\mu\text{g}/\text{día}$ Alta: > 480 $\mu\text{g}/\text{día}$	C	
Fluticasona	Baja: 100-300 $\mu\text{g}/\text{día}$ Media: 300-500 $\mu\text{g}/\text{día}$ Alta: >500 $\mu\text{g}/\text{día}$	C	

<b>AGONISTAS <math>\beta</math>2 DE ACCIÓN LARGA</b>			
Salmeterol	25 $\mu$ g/12 horas	C	Asociados preferentemente a glucocorticoides a dosis medias o altas
Formoterol	4,5 $\mu$ g/12 horas	C	
<b>ANTILEUCOTRIENOS</b>			
Montelukast	10 mg/día	B	
Zafirlukast	20 mg/12 horas	B	
<b>CROMOGLICATO</b>	2 pulsaciones/6 horas	B	Alternativo en asma leve
<b>TEOFILINA</b>	400-600 mg/día (según nivel plasmático)	C	Alternativo en asma leve o asociado a glucocorticoides inhalados

**Tabla 7. Tratamiento de mantenimiento del asma en el embarazo.**  
 Modificado de SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy»,  
*N Engl Med* 360, pp 1867

## 6.6. Inmunoterapia

Con frecuencia, la inmunoterapia con alérgenos es efectiva en aquellas pacientes en las que persisten los síntomas a pesar de un control ambiental óptimo y tratamiento correcto. La inmunoterapia debe continuarse con vigilancia estrecha durante el embarazo en las pacientes en las que se ha observado su beneficio, no han experimentado reacciones sistémicas y están en la fase de mantenimiento.

No se debe iniciar una inmunoterapia durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas en la fase de inicio (9).

## 6.7. Tratamiento de las exacerbaciones agudas

Aproximadamente un 20% de las gestantes con asma persistente precisan asistencia en urgencias y un 8% requieren hospitalización (9). Estas exacerbaciones pueden afectar al buen desarrollo del

feto, por tanto, es esencial que las mujeres sepan reconocer lo más precozmente posible los signos y síntomas de las exacerbaciones, ya que un pobre control del asma se asocia a mortalidad perinatal, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacimiento. La hipoxia materna directamente origina hipoxia fetal. Por otra parte, un mal control del asma conlleva hipocapnia, que originaran indirectamente hipoxia fetal al reducir el flujo sanguíneo útero-placentario (13). Por ello, las exacerbaciones asmáticas deben ser tratadas de forma agresiva.

Entre los signos y síntomas que deben alertar a la mujer de un empeoramiento de su asma encontramos la presencia de tos, disnea, sibilancias, disminución del movimiento fetal o un 20% de descenso del PEF.

Las recomendaciones en el tratamiento de las exacerbaciones agudas en las mujeres asmáticas embarazadas no difieren de las de las mujeres no gestantes. Se debe mantener una saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) de por lo menos 95%, para asegurar una oxigenación suficiente tanto de la madre como del feto. Si la saturación de oxígeno es menor a 70% del valor teórico respirando aire ambiental o si hay evidencia de compromiso fetal, la paciente debe ser hospitalizada, con seguimiento tanto médico como obstétrico, recomendándose, asimismo, realizar una monitorización fetal durante la crisis (13).

## **6.8. Tratamiento del asma durante el parto**

Solo aproximadamente de un 10% a un 20% de las mujeres experimentan una exacerbación del asma durante el parto; sin embargo, la medicación antiasmática debe continuar durante el parto. Se recomienda en aquellas mujeres que estuviesen en tratamiento o bien hubiesen recibido varios ciclos de glucocorticoides sistémicos durante el embarazo, se les administre glucocorticoides vía intravenosa (por ejemplo, hidrocortisona a una dosis de 100 mg cada 8 horas) durante el parto y en las 24 horas posteriores, para prevenir una crisis suprarrenal (2). Los obstetras y matronas deben conocer los efectos colaterales sobre el asma de los fármacos utilizados durante el parto. Así por ejemplo, la prostaglandina  $\text{F}_2\alpha$  y la metilergometrina, utilizados frente a la

hemorragia postparto, pueden inducir broncoespasmo, por lo que deben evitarse. La prostaglandina E2 y el sulfato de magnesio se pueden emplear con seguridad en pacientes asmáticas. Raramente se requiere realizar una cesárea de urgencias (9).

## **7. Conclusiones**

En el embarazo, se producen cambios fisiológicos en la mujer que van a afectar en la evolución del asma. Por otra parte, el asma influye en el desarrollo del feto, siendo las exacerbaciones y mal control del asma las variables más frecuentemente responsables de la morbilidad materno-infantil. A pesar de la llamada “ley de tercios”, la evolución individual del asma no se puede predecir, siendo prioritario un seguimiento cercano de toda gestante asmática, para controlar tanto la buena evolución y control de su asma como para prevenir una posible exacerbación.

En la Guía Española para el manejo del asma (GEMA) 2009, se recogen las recomendaciones con su grado de evidencia en el manejo global y terapéutico de las mujeres asmáticas durante el embarazo (tabla 8)

Recomendación para el asma durante el embarazo	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El efecto del asma sobre el embarazo y viceversa no supone contraindicación para la gestación.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estar bajo un tratamiento que controle los síntomas asmáticos es más seguro para la paciente y para el feto.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La evaluación ha de incluir valoraciones clínicas, espirometría y ocasional medición de parámetros inflamatorios</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para evaluar la función pulmonar es preferible la espirometría frente a la medición del PEF, aunque ésta podría ser suficiente.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se recomienda la espirometría de rutina en pacientes embarazadas con asma persistente, ya que la función pulmonar y la gravedad del asma podrían variar durante la gestación.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los glucocorticoides inhalados son la terapia controladora de primera elección en el asma persistente.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La budesonida es el glucocorticoide de elección.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El salbutamol inhalado es la terapia de alivio de elección.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Salmeterol y formoterol pueden utilizarse en casos seleccionados, valorando el análisis riesgo-beneficio.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Montelukast, zafirlukast y nedocromil sódico pueden seguir empleándose en gestantes con asma de difícil control que han respondido previamente a estos fármacos.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se puede continuar la inmunoterapia en pacientes que estén en dosis de mantenimiento y que obtengan beneficio terapéutico demostrado.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No contraindican la lactancia: prednisona, teofilina, antihistamínicos, glucocorticoides inhalados, agonistas <math>\beta_2</math> adrenérgicos ni cromoglicato disódico.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se disminuye la necesidad de medicación si se identifican, controlan y evitan factores maternos desencadenantes (obesidad, alérgenos, irritantes y humo del tabaco).</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aplicación del programa de educación en asma: monitorización de síntomas y de la variabilidad diaria de la función pulmonar (medidor del PEF), revisión de la correcta técnica inhalatoria, instauración y revisión periódica del plan de acción.</li> </ul>	C

**Tabla 8. Resumen del nivel de evidencia para el manejo de la mujer embarazada asmática.** *GEMA 2009 (Guía Española para el manejo del asma)*

## Bibliografía

- 1) DOMBROWSKI, M.P. (2006), «Outcomes of pregnancy in asthmatic women», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 81-92
- 2) SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», *N Engl Med* 360, pp. 1862-1869
- 3) GLUCK, J.C., *et al.* (2006), «The effect of pregnancy on the course of asthma», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 63-80
- 4) KWON, H.L., *et al.* (2006), «The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis and symptoms», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 29-62
- 5) ANGUIA, J.L., *et al.* (2007), «Asma y Embarazo», en Miranda A (coord.), *Manual de Alergología*, cap. 12, Málaga, pp. 293-305
- 6) WISE, R.A., *et al.* (2006), «Respiratory physiologic changes in pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 1-12
- 7) VIDAL PAN, C., *et al.* (2007), «Formas especiales de asma; edad infantil, edad avanzada, asma inducida por el ejercicio, asma en el embarazo, enfermedad pulmonar inducida por Aspirina®, asma de difícil control», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo I, cap. 38, Majadahonda, Ergón, pp. 655-684.
- 8) ACOG practice bulletin (2008), «Asthma in pregnancy», *Obstet Gynecol* 111, pp. 457-464
- 9) NAMAZY J.A., *et al.* (2006), «Current guidelines for the management of asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 93-102
- 10) SCHATZ, M., *et al.* (2009), «Asthma and allergic diseases during pregnancy», en Mosby-Elsevier, *Middleton's Allergy: principles and practice*, Vol. 1, cap 81, Philadelphia, USA, pp. 1423-1444
- 11) CHAMBERS, C. (2006), «Safety of asthma and allergy medications in pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 13-28
- 12) National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group, National Heart, Lung and Blood Institute, NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 34-46
- 13) CYDULKA, R.K. (2006), «Acute asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 103-117
- 14) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://gemasma.com>







# **CAPÍTULO XVII**

## **Peculiaridades del asma en la edad pediátrica**

**Ana Navarro Pulido**

## 1. Introducción

Los síntomas de asma son similares en cualquier edad, aunque existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto, sobre todo en niños más pequeños. La definición más adecuada en lactantes y preescolares es la de III Consenso Internacional Pediátrico: “Sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable, y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. A partir de los 6-7 años se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales. Igual que en el adulto, el asma es un síndrome donde tienen cabida varias enfermedades asmáticas, y desde luego no es una enfermedad unívoca y común a todos los pacientes.

## 2. Epidemiología

El asma es actualmente la enfermedad crónica más frecuente en los niños: el 10-12% de los menores de 14 años presentan asma. El asma bronquial constituye la cuarta razón más común de visitas a urgencias y es la tercera causa de hospitalizaciones en menores de 14 años. En nuestro país, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante durante los últimos años en los de edades comprendidas entre 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años.

Entre los niños pequeños y escolares, el asma es más frecuente entre los varones, debido a un menor tamaño de la vía respiratoria en el niño a esta edad. A partir de la adolescencia, igual que pasa en la edad adulta, predomina en el sexo femenino.

## 3. Clínica y Fenotipos

Los sibilantes, que suelen ser un síntoma predictivo de asma, pueden no ser evidentes en niños. La tos, sin embargo, suele ser muy frecuente tras la risa, el llanto, al correr o durante la noche. Es muy frecuente la presentación en forma de infecciones respiratorias, como bronquitis.

La predisposición hereditaria para padecer asma es preciso que se combine con otros factores también determinados genéticamente (como la atopia) o con factores de tipo ambiental (tabaco, contaminación, infecciones, etc.). Estas diferentes combinaciones han permitido identificar varios fenotipos de asma en base a estudios epidemiológicos longitudinales de cohortes. La historia natural del lactante con sibilancias recurrentes adopta distintos patrones evolutivos, cuya clasificación resulta útil para establecer el tratamiento y el pronóstico. En la actualidad es posible reconocer tres fenotipos de asma en la infancia (Tabla 1): sibilancias precoces transitorias, persistentes no atópicas y atópicas.

#### **A. Sibilancias precoces transitorias**

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años
- Constituyen el 50-60% de los casos
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos
- Función pulmonar disminuida al nacimiento con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

#### **B. Sibilancias persistentes no atópicas**

- Comienzan generalmente antes del primer año y persisten a los 6 años.
- Suponen el 20% de los casos.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperrespuesta bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

#### **C. Sibilancias atópicas**

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- Suponen el 20% de casos.
- IgE elevada y pruebas cutáneas positivas, con rasgos y antecedentes familiares atópicos.

- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.

**Tabla 1: Fenotipos o modelos evolutivos del niño con sibilancias**

Los fenotipos sólo pueden ser usados con carácter retrospectivo por lo que su uso clínico es limitado. Por ello, la ERS ha clasificado a los niños pequeños con sibilancias recurrentes según el patrón clínico que presentan en ese momento:

*Sibilancias episódicas (virales):* Cuadros de sibilancias que se producen en periodos concretos, quedando el niño libre de síntomas entre ellas. Generalmente se asocia a infecciones virales y parece ser el fenotipo más frecuente en el preescolar, aunque se puede presentar en otras edades. Generalmente los episodios suelen disminuir con la edad y desaparecer a los 6 años pero puede persistir en el niño en edad escolar como sibilancias episódicas o como sibilancias inducidas por múltiples estímulos.

*Sibilancias asociadas a múltiples estímulos:* Aunque las infecciones virales son la principal causa de sibilancias, también pueden desencadenarse síntomas en relación con determinados estímulos como ejercicio, risa, llanto, niebla, tabaco o alérgenos.

#### 4. Diagnóstico

El diagnóstico inicial del asma en el niño es clínico, ante la presencia de síntomas y/o una historia de presencia de síntomas, y debe hacerse excluyendo otras enfermedades respiratorias que también pueden expresarse en forma de sibilancias, y que plantean un diagnóstico diferencial (Tabla 2).

<b>Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasia broncopulmonar</li> <li>- Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomatosis laríngea, quistes y tumores)</li> <li>- Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial y fístula traqueoesofágica)</li> <li>- Anillos vasculares o membranas laríngeas</li> </ul>
<b>Lactantes mayores (3-12 meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Croup</li> <li>- Reflujo gastroesofágico/aspiración</li> <li>- Fibrosis quística</li> <li>- Anomalías cardíacas</li> </ul>
<b>Niños mayores de 12 meses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspiración de cuerpo extraño</li> <li>- Discinesia ciliar primaria</li> <li>- Bronquiolitis obliterante</li> <li>- Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas</li> <li>- Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)</li> </ul>

**Tabla 2.- Diagnóstico diferencial de sibilancias en el niño**

En el niño es posible objetivar la mayor parte de los componentes definitorios del asma mediante la espirometría (obstrucción y reversibilidad), la medición de óxido nítrico (inflamación eosinófila) o el estudio alérgico (atopia). Se recomienda realizar una espirometría con prueba broncodilatadora para confirmar el diagnóstico de asma y valorar objetivamente su gravedad en todos los niños que puedan colaborar adecuadamente. Como en el adulto, la identificación de un patrón obstructivo y/o la constatación de una prueba de broncodilatación positiva constituyen el patrón oro del diagnóstico de asma. La mayor parte de los niños con asma, en periodo asintomático, tienen espirometrías normales, sin que ello contradiga el diagnóstico de asma. Es conveniente realizar espirometrías periódicas a los niños asmáticos que precisan tratamiento continuo, al menos una vez al año.

En el niño también se pueden utilizar las pruebas de provocación bronquial para demostrar la existencia de hiperrespuesta bronquial, así como la prueba de provocación con ejercicio.

#### 4.1. Pruebas de función respiratoria en niños colaboradores

En mayores de 6 años, la espirometría forzada con prueba broncodilatadora es la prueba más útil para el diagnóstico y seguimiento del asma, si bien solo un pequeño porcentaje de los niños entre 5 y 19 años realizan maniobras espirométricas acordes a la normativa ERS/ATS con una espiración superior a 6 segundos. Los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la curva flujo/volumen no muestre una terminación brusca o que la curva volumen/tiempo muestre una meseta aunque sea corta. También son aceptables criterios más laxos de reproducibilidad: 100 ml o el 10% del FEV1.

La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para clasificar la gravedad del asma es menor que en el adulto. La mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderadas o graves, tienen un FEV1 dentro de los valores de referencia, por lo que es la relación FEV1/FVC la que mejor se correlaciona con la gravedad del asma a estas edades.

En cuanto a la prueba broncodilatadora, igual que en el adulto, se considera positiva cuando el incremento del FEV1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12%, pero en el niño no puede exigirse la condición de  $> 200$  ml por ser menor el volumen pulmonar y dependiente de la talla del niño. En niños obstruidos sin respuesta broncodilatadora puede ser útil administrar un ciclo de glucocorticoides orales de 1 mg/kg durante 2 semanas para confirmar la reversibilidad de la obstrucción.

#### 4.2. Pruebas de función respiratoria en niños prescolares

El diagnóstico de asma en niños pequeños se basa en la presencia de síntomas, aunque con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías fiables en niños de hasta 3 años. Es imprescindible utilizar los valores de referencia acordes a la edad y no extrapolar con los valores del niño mayor. En ocasiones el tiempo espiratorio en estos niños puede ser menor de 1 segundo, por lo que el valor más útil sería el FEV0.5 y no el FEV1.

Otras pruebas, que se realizan en laboratorios especializados, pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma: la oscilometría forzada de impulsos (IOS), la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía.

### 4.3. Fracción exhalada de óxido nítrico (FENO)

Es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. Un FENO elevado en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico, y valores por encima de 20 ppb son indicativos de inflamación. Un FENO elevado en un niño en tratamiento con glucocorticoides inhalados debe hacer sospechar falta de cumplimiento. La elevación del FENO por encima de 49 ppb en un niño al que se ha retirado el tratamiento debe hacer sospechar una probable recaída.

### 4.4. Test de ejercicio

El test de carrera libre debería realizarse siempre que el niño refiera síntomas relacionados con el ejercicio. Es de especial interés en el niño por ser esta técnica relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, si bien su sensibilidad es baja.

### 4.5. Estudio alérgico

Con el fin de identificar precozmente el fenotipo atópico resulta fundamental evaluar la atopia personal (presencia de rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos, etc.), la atopia en padres (asma, rinitis, eccema, etc.) y determinar la sensibilización a alérgenos alimentarios (indicador de atopia en niños pequeños) y a aeroalérgenos (posible papel desencadenante en niños sobre todo a partir de los 3 años).

El papel de la atopia debe ser valorado ya que constituye el principal factor de riesgo de asma persistente. En escolares y adolescentes es suficiente la investigación de sensibilización a aeroalérgenos y no es necesario la valoración de sensibilización a alimentos, salvo

que presenten una historia clínica compatible. Más del 80% de los adolescentes con asma presentan síntomas desencadenados por aeroalérgenos, siendo los más importantes los ácaros del polvo doméstico, los pólenes, los epitelios de animales y hongos, si bien cada entorno geográfico tiene su propio mapa de alérgenos prevalentes.

En edades precoces el único marcador biológico de atopia puede ser la sensibilización a alimentos (sobre todo huevo y leche), por lo que antes de los 3 años de vida, no solo debe evaluarse la sensibilización a aeroalérgenos en la valoración de un asma bronquial. La sensibilización al huevo a la edad de un año es un marcador de sensibilización a aeroalérgenos a los 3 años. La sensibilización a un aeroalérgeno relevante en niños de 1-4 años aumenta en 2-3 veces la probabilidad de asma a los 6 años. Las pruebas cutáneas mediante prick pueden realizarse a cualquier edad.

## 5. Índice Predictivo para definir el riesgo de Asma (IPA)

El IPA (índice predictivo del asma), ayuda a determinar si un lactante con sibilancias recurrentes (al menos tres episodios en los 3 primeros años de vida) tendrá asma persistente atópica en edades posteriores (6-13 años). Los lactantes con sibilancias frecuentes que cumplan un criterio mayor o dos menores presentan un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de presentar asma a los 6-13 años (Tabla 3).

### **Criterios mayores**

- Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
- Diagnóstico médico de eccema atópico en el niño.
- Sensibilización a algún aeroalérgeno.

### **Criterios menores**

- Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).
- Sibilancias no relacionadas con resfriados.
- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%.
- Sensibilización a leche, huevo o frutos secos.

**Tabla 3. Índice Predictivo de Asma (IPA).**

Respecto a la evolución de asma del niño a asma de adulto, hoy en día se dispone de información de varias cohortes (Australia, Alemania, Estados Unidos). Los principales datos aportados por estos grupos son que el asma del niño que persistirá al llegar a adulto tiene relación con la gravedad del asma en la infancia y con la presencia de atopia. En términos prácticos puede concluirse que un niño con asma atópica moderada-grave tiene un 80% o más de posibilidades de tener asma en la edad adulta, mientras que un niño con asma no atópica y leve, tiene un 80% o más de posibilidades de desaparición del asma.

## 6. Clasificación

El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, incluso puede variar a lo largo del año, lo que dificulta su clasificación. Para tipificar correctamente un asma en el niño es necesario especificar, además de la gravedad, los factores desencadenantes y el grado de control.

### 6.1. Gravedad

Las clasificaciones tradicionales basadas en el asma del adulto son difíciles de aplicar en niños, sobre todo en los más pequeños. El asma en el niño es fundamentalmente episódica, en ocasiones con crisis graves, pero con pocos síntomas entre las exacerbaciones. El nivel de gravedad depende de los síntomas (número de crisis y situación entre las crisis: fundamentalmente tolerancia al ejercicio y síntomas nocturnos), necesidad de broncodilatador de rescate y valores de la exploración funcional respiratoria. En niños pequeños, en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar, se clasifica la gravedad de acuerdo a la sintomatología exclusivamente.

En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave (Tabla 4).

La clasificación se realiza cuando el paciente está sin tratamiento. Una vez que se consiga el control del asma, la medicación necesaria para mantener al niño asintomático indicará, mejor que los síntomas, el grado de gravedad.

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Episodios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De pocas horas o días de duración &lt; de uno cada 10-12/ semanas</li> <li>- Máximo 4-5 crisis/año</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; de uno cada 5-6 semanas</li> <li>- Máximo 6-8 crisis/año</li> </ul>	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
<b>Síntomas intercrisis</b>	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
<b>Sibilancias</b>	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
<b>Síntomas nocturnos</b>	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
<b>Medicación de alivio (Aβ<sub>2</sub>AAC)</b>	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - Variabilidad PEF	> 80 % < 20%	> 80 % < 20%	>70%-<80% >20%-<30%	< 70% > 30%

Tabla 4.- Clasificación del asma en niños según la gravedad.

## 6.2. Control

Existen diversos cuestionarios que valoran el grado de control del asma en el niño, pero el único que está validado en español es el cuestionario CAN (Control del Asma en Niños). Dispone de una versión para niños de 9 a 14 años y otra para padres (niños de 2

a 8 años), que evalúa 9 preguntas sobre la clínica en las últimas 4 semanas y se puntúa entre 0 (buen control) y 36 (mal control). Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor a 8. Los cuestionarios de control del asma (cumplimentados por niños y padres) son útiles pero no sustituyen el juicio clínico a la hora de la toma de decisiones terapéuticas. Además del control clínico que se valora con el cuestionario CAN, es importante evaluar la función pulmonar mediante espirometría y probablemente el control de la inflamación mediante la medición del  $FE_{NO}$ .

## 7. Tratamiento

### 7.1. Medidas no farmacológicas

Las medidas educativas deben realizarse en el caso del asma infantil sobre los padres y educadores. El ejercicio físico, recomendable en cualquier niño, solo es posible cuando el asma esté bien controlada, y es conveniente que el profesor de educación física tenga conocimiento del diagnóstico de asma en el niño.

La evitación de desencadenantes es la medida terapéutica de primera línea y se debe realizar para cualquier grado de gravedad del asma, siempre que sea posible tener un control ambiental que evite la exposición a los aeroalérgenos responsables. Sin embargo, existen muy pocas evidencias sobre la eficacia de una medida aislada para la reducción de síntomas.

No se debe fumar ni en el hogar ni en el entorno del niño con asma. Se ha demostrado que el tabaco aumenta el riesgo de persistencia del asma y empeora los síntomas.

### 7.2. Tratamiento farmacológico de fondo

La clasificación del asma por gravedad (Tabla 4) se debe realizar cuando el niño está aún sin tratamiento y es útil precisamente para elegir el tratamiento de mantenimiento inicial. Posteriormente las modificaciones se realizarán de forma escalonada, en función del grado de control obtenido (Tabla 5 para menores de 3 años y Tabla 6 para los mayores de esta edad).



	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis baja o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
	4	GCI dosis medias + ARLT	
	5	GCI dosis altas + ARLT	
6	Si no control añadir: Aβ <sub>2</sub> AAL*		
Control ambiental	6	GC oral	

**Tabla 5.- Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control (niño menor de 3 años).**



	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate	
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	Considerar inmunoterapia	1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
		2	GCI dosis bajas o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + Aβ <sub>2</sub> AAL o GCI dosis baja + ARLT	
		4	GCI dosis medias + Aβ <sub>2</sub> AAL o GCI dosis media + ARLT	
		5	GCI dosis altas + Aβ <sub>2</sub> AAL	
6	Si no control añadir: ARLT, teofilinas			
Control ambiental	6	GC oral Omalizumab		

**Tabla 6.- Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control (niño mayor de 3 años).**

El uso de medicación antiinflamatoria es hoy en día el pilar fundamental del manejo terapéutico del asma. Por consenso de expertos se plantea mantener el tratamiento de fondo, no menos de 3 meses, una vez se ha decidido su inicio. Cuando un niño no evoluciona bien, antes de plantearse el aumento de medicación deberá tenerse en cuenta otros factores implicados: cumplimentación inadecuada, enfermedades concomitantes,

etc. También debe plantearse un cambio de régimen terapéutico, aplicando las alternativas existentes para el escalón de tratamiento en el que se encuentra, antes de subir a uno más alto.

En niños menores de 5 años existen pocas evidencias sobre el escalonamiento terapéutico. De las evidencias disponibles los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis baja y media y el Montelukast, parecen ser los tratamientos más recomendables si existen crisis frecuentes. En esta edad no existen indicaciones para los Beta 2 adrenérgicos de acción larga ( $A\beta_2$ AAL). Los niños con IPA negativo y asma episódica no deben recibir inicialmente fármacos controladores. Los preescolares con episodios intermitentes relacionados con infecciones virales presentan escasa respuesta a los GCI. En estos casos, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones. En niños mayores de 3 años la eficacia de los GCI está suficientemente demostrada y constituye la primera línea de tratamiento. Es preferible añadir un segundo fármaco tipo Beta 2 adrenérgicos de acción larga o ARLT, antes de aumentar los GCI a dosis altas en un niño con asma no controlado.

Los niños con asma episódica ocasional deben comenzar su tratamiento en el escalón 1, es decir utilizando broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento. Los niños con asma episódica frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón 2 y si no se controlan se subirá el tratamiento hasta lograr el control. Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento en el escalón 3 con dosis medias de glucocorticoides inhalados hasta lograr el control y luego reducirlas. Como alternativa se puede iniciar el tratamiento con una combinación de GCI a dosis bajas más un ARLT en menores de 4 años, o un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga en mayores de 4 años. En los niños con asma grave es preferible iniciar el tratamiento en el escalón 5 y en cuanto se logre el control bajar de escalón buscando siempre la dosis mínima efectiva.

### **7.2.1. Escalones terapéuticos del tratamiento farmacológico en menores de 3 años:**

El inicio precoz del tratamiento de control antiinflamatorio no modifica la progresión de la enfermedad. Por tanto, la introducción

del tratamiento se debe basar en la intensidad y en la frecuencia de los síntomas y en la presencia de factores de riesgo de asma persistente (IPA). Las recomendaciones que se realizan sobre el tratamiento en este grupo de edad están basadas en recomendaciones de expertos, por lo que en muchos casos habrá que iniciar un tratamiento y modificarlo o interrumpirlo si no es efectivo.

La cámara espaciadora con válvula y mascarilla facial es el dispositivo de elección. Los nebulizadores deben ser reservados para aquellos niños en los que no sea posible usar de forma efectiva la cámara.

El tratamiento en un primer momento se iniciará según la gravedad del asma y las siguientes modificaciones deben guiarse según el grado de control de los síntomas valorado por el cuestionario CAN subiendo o bajando los escalones de tratamiento (Tabla 5):

- Escalón 1: No precisa medicación de control. En todos los escolares usar como medicación de rescate  $\beta$  2 agonistas de acción corta inhalado a demanda.
- Escalón 2: Glucocorticoide inhalado a dosis bajas de forma regular o como alternativa antileucotrieno.
- Escalón 3: Glucocorticoide inhalado a dosis medias o glucocorticoide inhalado a dosis bajas + antileucotrieno.
- Escalón 4: Glucocorticoide inhalado a dosis media + antileucotrieno.
- Escalón 5: Glucocorticoide inhalado a dosis altas + antileucotrieno. Si no hay control añadir agonista  $\beta$  2 adrenérgico de acción larga.
- Escalón 6: Glucocorticoides orales.

### **7.2.2. Escalones terapéuticos del tratamiento farmacológico en mayores de 3 años:**

El tratamiento escalonado se recoge en la Tabla 6:

- Escalón 1: No precisa medicación de control. Usar agonista  $\beta$  2 de acción corta inhalado a demanda.
- Escalón 2: Glucocorticoide inhalado a dosis bajas de forma regular; como alternativa considerar antileucotrienos.
- Escalón 3: Existen 3 posibles alternativas:
  - a) GCI a dosis medias.

- b) GCI a dosis bajas + agonistas  $\beta$  2 adrenérgico de acción larga.
- c) GCI a dosis bajas + antileucotrieno.
- Escalón 4: Glucocorticoide inhalado a dosis media + agonista  $\beta$  2 adrenérgico de acción larga. Entre 3 y 5 años glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno.
- Escalón 5: Glucocorticoide inhalado a dosis altas +agonista  $\beta$  2 adrenérgico de acción larga. Si no hay respuesta, añadir antileucotrienos. Si no se consigue el control, considerar añadir metilxantinas. Valorar omalizumab en asma alérgica con sensibilización demostrada a aeroalérgenos perennes, mal controlada, con múltiples exacerbaciones graves documentadas.
- Escalón 6: Glucocorticoides orales.

### 7.3. Corticoides inhalados

Su eficacia está bien contrastada, con una mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y de la inflamación bronquial. Se recomienda el empleo de estos fármacos como primera línea de tratamiento para el control del asma persistente del niño de cualquier edad. A dosis adecuadas se consideran que son fármacos muy seguros, si bien siempre hay que administrar la menor dosis posible que mantenga bien controlada el asma, teniendo en cuenta que un asma mal controlada produce muchos más problemas que el tratamiento con GCI.

Los niños menores de 3 años con sibilancias persistentes pueden controlarse con glucocorticoides inhalados, pero no parece que el tratamiento modifique la evolución de la enfermedad. Generalmente se recomienda comenzar con dosis bajas (<200 mcg/día de budesonida o equivalente) (Tabla 7)

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
<b>Budesónida</b>	≤ 200	200-400	> 400
<b>Fluticasona</b>	≤ 100	100-250	> 250

Tabla 7.- Dosis equipotentes de glucocorticoides en niños (mg/día)

Los efectos secundarios locales en este grupo de edad son infrecuentes debido al uso de cámaras. Los preescolares con episodios intermitentes de sibilancias relacionados con infecciones virales presentan una respuesta escasa al tratamiento. El tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados no mejora el control ni la evolución de la enfermedad. Los lactantes que presentan factores de riesgo para desarrollar un asma persistente (IPA positivo) muestran también una mejor respuesta al tratamiento. En niños mayores de 3 años la eficacia de los glucocorticoides inhalados está suficientemente demostrada con una mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, constituyendo la primera línea de tratamiento.

#### **7.4. Antagonistas de los receptores de los leucotrienos.**

Su eficacia está demostrada en el control del asma infantil, aunque su capacidad antiinflamatoria y eficacia clínica es menor que la de los glucocorticoides inhalados. Su asociación con los glucocorticoides mejora el control de los síntomas y podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente y en la protección de la broncoconstricción inducida por ejercicio sin pérdida de su efecto protector con el tiempo. En un estudio en niños menores de 3 años atópicos y con clínica de sibilancias recurrentes, se han mostrado efectivos para reducir el número de episodios, mejorando la función pulmonar y disminuyendo el óxido nítrico exhalado.

#### **7.5. Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción larga**

Su uso está autorizado por encima de los 4 años de edad, asociado a GCI, y es eficaz para el control del asma en estas edades, permitiendo evitar el uso de dosis altas de GCI, paliando los posibles efectos adversos de éstos. Normalmente se usan a dosis fijas en un solo dispositivo, aunque la combinación budesonida/formoterol es también eficaz cuando se utiliza a dosis ajustables y como aliviador en niños de más de 12 años. El agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga es seguro si se administra siempre asociado a un glucocorticoide inhalado, y nunca como medicación de rescate de forma aislada.

## 7.6. Anticuerpos monoclonales anti – IgE

El omalizumab está indicado en pacientes mayores de 6 años, con asma alérgica grave persistente, con test cutáneos positivos y/o estudio in vitro positivo a aeroalérgenos perennes, con síntomas frecuentes y exacerbaciones graves, a pesar del tratamiento de fondo con GCI y  $\beta$  2 agonistas de acción prolongada. Su utilización puede disminuir la dosis de GCI, las exacerbaciones, las visitas a urgencias y mejorar la calidad de vida. No se asocia a efectos adversos significativos.

## 7.7. Inmunoterapia

Se debe considerar la inmunoterapia en los escalones 2, 3 y 4 del tratamiento en mayores de 3 años. En el tratamiento de niños con asma alérgica se debe considerar el empleo de la inmunoterapia siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados. Este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de rescate y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica). No está indicada en menores de 4 años ni en pacientes con asma inestable o con FEV1 menor del 70%. Su uso altera la evolución natural del asma y repercute sobre la aparición de nuevas sensibilizaciones a otros aeroalérgenos.

## Bibliografía

GEMA 2009: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)  
Proceso Asistencial Integrado Asma:  
[www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion\\_General/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/pai/asma\\_v3?perfil=org](http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/asma_v3?perfil=org)





# **CAPÍTULO XVIII**

## **La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE**

**Joaquín Quiralte Enriquez**

## 1. Introducción

Las reacciones a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo heterogéneo de síndromes que se puede diferenciar desde 3 puntos de vista, estrechamente relacionados entre sí, como son: i) el síndrome asociado a la reacción, ii) el patrón de reactividad clínica entre AINE, y iii) la coexistencia con otras enfermedades asociadas (fundamentalmente el asma, la rinosinusitis y los pólipos nasales, de una parte y, de otra, la urticaria crónica).

En general, esta aproximación diagnóstica basada en estos criterios, nos determinan unos clusters de pacientes muy definidos, entre los que destacan: en primer lugar, aquellos que presentan reactividad clínica entre los diferentes AINE versus aquellos que desarrollan una reacción exclusivamente a un AINE específico, con tolerancia al resto; y en segundo lugar, aquellos en los que existe una enfermedad concomitante o subyacente muy definida desde el punto de vista clínico y biológico, con una historia natural propia y que generalmente continúa su evolución, aún en ausencia del consumo de AINE, a lo largo de la vida del paciente. La exposición a estos fármacos exacerba la enfermedad, determinando una reacción clínica aparente.

La reacción es, por tanto, un epifenómeno que junto con la enfermedad subyacente constituye lo que hemos denominado el complejo clínico asociado a la reacción inducida por AINE (NSAIDs reaction complex- NRC), del que se han descrito al menos 4 tipos (Tabla 1). (1) Esta clasificación clínico/biológica basada en fenotipos clínicos es una aproximación real y práctica en la clínica diaria, que nos va a permitir la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Reactividad entre AINEs	Forma clínica de la reacción	Enfermedad subyacente asociada
<b>Síndromes asociado a reactividad múltiple</b>	<b>Tipo 1</b> Reacción nasooocular y/ o asmática	Rinitis y/o asma bronquial con/ sin rinosinusitis/pólipos nasales (EREA)
	<b>Tipo 2</b> Urticaria y/o angioedema	Urticaria/angioedema crónicos
	<b>Tipo 3</b> Angioedema periorbitario aislado	Enfermedad atópica (rinitis y/o asma bronquial y síndrome de reacción sistémica por ingestión de alimentos contaminados por ácaros)
<b>Síndromes Selectivos</b>	<b>Tipo 4</b> Urticaria y anafilaxia	Ninguna

Tabla 1. Clasificación de las reacciones a AINE basada en fenotipos clínicos

## 2 . ¿Qué es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina?

En una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria superior e inferior que se caracteriza clínicamente por la existencia de una rinosinusitis crónica con pólipos nasosinusales y asma bronquial, habitualmente de moderado a grave y pobremente controlado, que se exagera clínicamente cuando el paciente se administra un AINE para el control de una enfermedad intercurrente.

## 3. ¿Por qué se produce?

Las principales características clínicobiológicas de la EREA aparecen resumidas en la tabla 2. El patrón inflamatorio eosinofílico y las alteraciones en la ruta metabólica de degradación del ácido araquidónico son los elementos clave que nos ayudan a explicar la expresión clínica de la EREA.

<b>Características</b>	<b>Metodología</b>	<b>EREA</b>
<b>Características clínicas</b>	Historia clínica, exploración física, comorbilidades	Rinosinusitis crónica , poliposis nasosinusal y, a menudo, asma grave
<b>Biomarcadores</b>	Eosinofilia, FeNO, pruebas cutáneas, IgE	Eosinofilia Hiperproducción de Cis-leucotrienos
<b>Exploración funcional respiratoria</b>	Hiperreactividad bronquial, FEV1	Test de exposición oral ó inhalatorio a un AINE positivo
<b>Genética</b>	SNPs y rutas biológicas	HLADPB1*0301 Polimorfismos relacionados con los eicosanoides
<b>Histopatología</b>	Biopsia bronquial/ esputo inducido	Patrón eosinofílico
<b>Epidemiología</b>	Prevalencia, riesgo, historia natural	Comienzo adulto Mal pronóstico Prevalencia: 2-5 %
<b>Tratamiento</b>	Respuesta a fármacos antiasmático	Eficacia de los antagonistas de los leucotrienos
<b>Mecanismo biológico</b>	Ruta biológica específica	Ruta del ácido araquidónico

Tabla 2. Los parámetros usados para la definición de la EREA

### 3.1. La inflamación eosinofílica

La existencia de una reacción de tipo respiratorio tras la exposición a un AINE en un paciente con rinosinusitis y/o asma bronquial es un marcador crítico para el diagnóstico de EREA. (2,3) Hasta ese momento de la evolución de la enfermedad, el paciente presenta un asma bronquial que es clínica y biológicamente indistinguible de otros fenotipos de asma grave.

Sin embargo, tras la instauración de la EREA, los niveles de citocinas proinflamatorias sintetizadas por los TH<sub>2</sub> activados y las células epiteliales se elevan de forma significativa. Por ejemplo, la producción de citocinas IL3, IL4, IL5, IL13 y GM-CSF, que determinan una respuesta TH2 preferente, tienen un papel fundamental en el reclutamiento tisular de los eosinófilos e incrementan *in vitro* la

vida media de estas células inhibiendo la apoptosis. Por otra parte, los LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> o cisteinil-leucotrienos (Cis-LT) son potentes quimiotácticos para los eosinófilos.

Sin duda, todos estos acontecimientos determinan: de una parte, la extensa infiltración eosinofílica que podemos encontrar en tejido polipoideo nasosinusal y en las biopsias bronquiales de los pacientes con EREA, y de otra, el adicional daño tisular cuando se liberan las moléculas citotóxicas (proteína catiónica, neurotoxina, etc) de estos eosinófilos activados. La poliposis nasosinusal es otro marcador fenotípico de la EREA. La rinosinusitis crónica con polipos nasales muestra, un perfil inflamatorio TH<sub>2</sub> con elevadas concentraciones de IL-5, eotaxina, proteína catiónica e IgE. (4)

### 3.2. Las alteraciones en la ruta metabólica del ácido araquidónico

La susceptibilidad para el desarrollo de EREA parece radicar en alteraciones uni o polifocales en las rutas de degradación del ácido araquidónico. Posiblemente existen diferentes grados de control genético en esta ruta metabólica que contribuyen de forma variable a la expresión de la enfermedad y, que posiblemente, sean clave para comprender y diseñar futuros procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes con EREA. (5)

Los metabolitos de estas rutas metabólicas involucrados en la patogénesis de la EREA son los leucotrienos (LT) y las prostaglandinas (PG). La ruta de la 5-lipooxigenasa (LOX) produce los cis-LT: LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> y LTC<sub>4</sub> como metabolitos finales. En muchos casos, aunque no en todos, se detecta una sobreexpresión de la LTC<sub>4</sub> sintetasa en eosinófilos y células mastocitarias que determinaría consecuentemente unos niveles elevados de LTE<sub>4</sub> urinario incluso antes de la exposición con el AINE. Sin embargo, hasta un 20 % de pacientes con EREA son normoproductores de Cis-LT. Además, los pacientes con EREA también expresan más receptores para los Cis LT que los pacientes tolerantes. Así, un mayor número de receptores está disponible para unirse con estos mediadores y jugar un papel adicional en la patogenia de la EREA, de forma independiente (o complementaria) a la hiperproducción de Cis-LT.

En las reacciones respiratorias tras la exposición a AINE en la EREA, se observa un incremento significativo adicional de los niveles de  $\text{LTE}_4$  urinario y sobre todo, un descenso en los productos derivados de ambas isoformas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2. (2,3) En pacientes con EREA, los AINE inhiben ambas enzimas, y por tanto determinan un profundo descenso en la producción de  $\text{PGE}_2$ , determinando la desaparición del efecto inhibitor/modulador sobre la síntesis de Cis-LT determinando una hiperproducción de éstos metabolitos.

En la práctica clínica, la tolerancia a los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 que tiene la práctica totalidad de los pacientes con EREA, debe indicar que su inhibición selectiva no supone reactividad clínica en la mayoría de los casos. Sin embargo, es posible que en algunos pacientes, la inhibición de la COX-2 suponga una vía excepcional (y complementaria) de inducción de una reacción, ya que se han documentado exacerbaciones asmáticas en pacientes con EREA tras la exposición controlada con inhibidores selectivos de COX-2, como por ejemplo los celecoxib y etoricoxib. (6,7)

#### 4. El control genético en la EREA

Los principales marcadores genéticos estudiados en los pacientes con EREA se pueden agrupar en: i) los relacionados con el sistema mayor de histocompatibilidad; y ii) aquellos otros relacionados con las rutas de metabolización de los diferentes eicosanoides y sus receptores. (Tabla 3) (5)

Gen	Loci	SNP	Fenotipo	Número de pacientes
HLA	6	DPB1*0301	EREA	76
<b>CYSLTR2</b>	13q14.2-21.1	c.819 T>G c.2078 C>T c.2534 A>g	EREA	115
<b>CYSLTR1</b>	Xp24	-634 C>T	EREA	105
<b>TBXA2R</b>	19p13.3	795 T>C	Descenso FEV1 tras aspirina- lisina	93
<b>ALOX5</b>	10q11	Ht1[GCGA] (GGGCGG) <sub>4,6</sub>	EREA HRB	93 107
<b>MMP-9</b>	20q11.2-q13.1	1562 C>T	Poliposis nasal en EREA	93
<b>UBE3C</b>	20q11.2-q13.1	16 SNPs	Poliposis nasal en asmáticos	467

Tabla 3. Resumen de los marcadores genéticos más relevantes asociados a EREA

## 5. El Sistema principal de histocompatibilidad y la hipótesis viral

La asociación entre HLADPB1\*0301 y la EREA fue descrita por primera vez en una población europea en 1997, y, posteriormente, estos resultados se replicaron en una población étnicamente diferente en 2004. Los pacientes HLA-DPB1\*0301 positivos eran mayoritariamente mujeres, con niveles bajos de FEV1 y se asociaban significativamente con rinosinusitis crónica/poliposis nasosinusal. La potencia de la asociación sugiere un papel patogénico del sistema principal de histocompatibilidad en el desarrollo de la EREA.

En este sentido, a finales de los 80, Szczeklik *et al* postuló la teoría viral en la EREA, (8) en la que el reconocimiento de un antígeno vírico y su presentación posterior, junto a una molécula HLA, a los linfocitos T constituiría probablemente el evento inicial con el que comenzaría la cascada proinflamatoria que concluiría con el desarrollo de EREA en los sujetos susceptibles. Recientemente, se ha sugerido que un polimorfismo del gen del Toll-like receptor

(TLR3), el TLR3 -299698 G>T y 293391 G>A puede estar asociado al endotipo EREA. (9) Es posible, por tanto, que una disfuncionalidad en el TLR3, que es esencial en el diseño de las defensas antivirales, pueda predisponer a ciertos individuos a la susceptibilidad de padecer algunas infecciones víricas que sean claves para el inicio de EREA.

## 6. Las rutas de metabolización de los eicosanoides y sus receptores (5)

En el año 2000, Sanak et al sugirió que la actividad la LTC<sub>4</sub> sintetasa (LTC4S) -que es esencial en la síntesis de LTC<sub>4</sub> a partir de LTA<sub>4</sub>- está genéticamente regulada y puede jugar un papel fundamental en un subgrupo de pacientes con EREA. Se han identificado 2 polimorfismos en la región promotora de este gen (-1072 G>A y -444 A>C) y éste último ha sido asociado positivamente a EREA en una población europea. Los pacientes que tienen el alelo <sup>-444</sup>C tienen un mayor riesgo de desarrollar EREA y la transversión A→C crea un lugar de transcripción adicional, determinando una mayor expresión celular de la LTC4S. De hecho, la excreción urinaria de LTE4 tras la provocación bronquial con lisina aspirina es mayor en aquellos pacientes con EREA homocigotos o heterocigotos para el alelo <sup>-444</sup>C. En todo caso, y aunque este polimorfismo pueda jugar un papel importante en un subgrupo de pacientes con EREA, los resultados no han sido replicados en otras poblaciones de origen asiático y europeo.

Recientemente se ha abordado el problema de la asociación, evaluando el impacto que las interacciones de múltiples loci de genes tienen en la susceptibilidad de desarrollar EREA. El mejor modelo que predice el riesgo de desarrollar reacciones respiratorias a AINE en un paciente asmático incluye 4 SNPs: el gen del receptor Beta 2 adrenérgico (B2ADR 46 A>G), del receptor 3 de la quimiocina CC (CCR3 520 T>G), CYSLTR1 -634 C>T y FCER1B-109 T>C. Estos resultados sugieren que las sustituciones de nucleótido único, multilocus, y en combinación, influyen la susceptibilidad a EREA en los asmáticos y puede ser un útil marcador genético para el diagnóstico y la prevención de esta enfermedad.

## 7. Una aproximación a la clínica de la EREA

El paciente típico con EREA suele ser adulto con episodios recurrentes de asma y rinosinusitis, siendo excepcional el debut de la enfermedad en la infancia. La progresión del proceso es típica. En primer lugar se desarrolla una rinosinusitis hipertrófica eosinofílica, con o sin pólipos nasales, que suele complicarse con brotes de sinusitis bacteriana. En segundo lugar, y aunque el proceso inflamatorio puede quedar restringido a las vías respiratorias altas, habitualmente va acompañado de inflamación de las vías respiratorias inferiores, apareciendo entonces el asma bronquial, que además suele progresar en intensidad y requiere ciclos de esteroides sistémicos para su control.

El cuadro clínico de la reacción a AINEs de tipo respiratorio se caracteriza por la aparición de rubefacción facial localizada o generalizada, acompañada de congestión ocular o nasal, e hidrorrea, que a su vez se asocia al desarrollo de una crisis asmática, entre 30 minutos y 4 horas después de la administración del fármaco.

## 8. La reactividad múltiple entre AINEs: un rasgo fenotípico de la EREA

La demostración de la reactividad clínica al AINE en un paciente con EREA se realiza a través de los test de exposición controlada simple ciego (TEC), bien por vía oral (1) o bien inhalada, con AINEs. (10)

Brevemente, la TEC se caracteriza por la exposición controlada, a dosis crecientes, de diversos AINEs, que son administrados de forma consecutiva a intervalos de 7 días, por vía oral, hasta que determinan una reacción clínica o bien descartan definitivamente la reacción de tipo respiratorio, y que se han estratificado en base a la potencia de inhibición de la COX-1 y a la selectividad de inhibición frente a las dos isoformas conocidas de COX, la COX-1 y la COX-2 (Tabla 4). (11) Así, en un paciente con intolerancia a AINE, comenzaríamos de forma general con un TEC con inhibidores altamente selectivos de la COX-2: celecoxib o etoricoxib; si el TEC es negativo, se seguiría con un TEC con meloxicam (un inhibidor

preferencial de la COX-2); si este es negativo, se seguiría con un débil inhibidor de ambas isoenzimas, como es el paracetamol; y si finalmente si éste es negativo, realizaríamos la TEC con un AINE potente inhibidor de la COX-1, como por ejemplo, es la aspirina. (11)

Esta aproximación consigue dos finalidades: i) comenzar el procedimiento diagnóstico con AINEs que tienen una alta probabilidad de ser tolerados (y por tanto, convertirse en una alternativa terapéutica); y ii) obtener un diagnóstico positivo (reacción nasoocular, asmática -o ambas- y de forma más excepcional, una reacción sistémica) conforme vamos aumentando la potencia y disminuyendo la selectividad frente a las isoformas 1 y 2 del inhibidor de COX. (1,11)

<b>Inhibidores potentes Cox-1 y Cox-2</b>	Aspirina, diclofenac, ibuprofeno, metamizol
<b>Inhibidores débiles de Cox-1 y Cox-2</b>	Paracetamol
<b>Inhibidores de Cox-2</b>	
<b>Parcialmente selectivos (inhiben Cox-1 de forma dosis-dependiente)</b>	Meloxicam
<b>Altamente selectivos</b>	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

*Tabla 4. Clasificación de algunos AINE según la potencia de inhibición de las isoformas de la COX*

Los pacientes con EREA presentan exacerbaciones clínicas evidentes tras el uso de AINE. La forma clínica más común es la reacción asmática, que suele ocurrir entre 30 minutos y 90 minutos después de la administración de una dosis terapéutica de AINE, aunque durante la TEC podemos observar intervalos mayores especialmente con dosis inferiores a 100 mg de aspirina. En la mayoría de los casos, la exacerbación asmática se inicia con el desarrollo de una reacción nasoocular (conjuntivitis, rinitis).

De forma más infrecuente, esta reacción nasoocular puede ser la única expresión de la intolerancia a AINEs en algunos pacientes, incluso a pesar de exponerse a estos fármacos en múltiples ocasiones. Sin embargo, el paciente con EREA presenta una variabilidad evidente cuando se expone al AINE, exhibiendo en algún momento evolutivo de su enfermedad, uno, otro o ambos tipos de reacciones de tipo respiratorio.

En un subgrupo más raro de pacientes con EREA pueden existir síntomas extrapulmonares durante el test de exposición controlada oral (1) o inhalada (10), caracterizados por la existencia de urticaria/angioedema, edema laríngeo e incluso, de forma más infrecuente, hipotensión sistólica (1). A este tipo de reacción la denominaremos a partir de este momento como reacción sistémica.

En general, las reacciones de tipo respiratorio (asmática y nasooocular) aparecen de forma sistemática tras la administración de una dosis terapéutica de cualquier AINE que sea un potente inhibidor de la COX-1, llegando prácticamente al 100 % de nivel de reactividad múltiple. Las reacciones de tipo respiratorio inducidas por AINEs en pacientes con EREA constituyen el modelo clínico de síndrome asociado con reactividad múltiple por AINE. (1)

Con otros AINEs, con rangos más débiles de potencia de inhibición de la COX-1 o una perfil de selectividad en la inhibición respecto a la isoforma COX-2, el comportamiento de la reactividad, expuesto anteriormente, es radicalmente diferente, y su conocimiento es esencial en el diseño de las futuras terapias que pueden emplear estos pacientes. Seguidamente analizaremos el patrón de reactividad en 3 grupos diferentes de AINEs: i) aquellos AINEs que son débiles inhibidores de ambas isoformas (COX 1 y COX-2) como paracetamol; ii) los inhibidores preferenciales de la COX-2, como el meloxicam y iii) los inhibidores altamente selectivos de la COX-2: los COXIBs.

### **8.1. El paracetamol**

El paracetamol se tolera en la práctica totalidad de los pacientes con EREA a dosis de 1000 mg. (1) Sin embargo, presenta un comportamiento dosis-dependiente en su capacidad de determinar una exacerbación clínica tras su administración en pacientes con EREA. Hasta un 28 % de pacientes presenta una reacción asmática tras la administración de 1000 mg de paracetamol. (12)

### **8.2. El meloxicam**

Este AINE inhibe preferencialmente la COX-2 a dosis bajas (7.5 mg); pero, inhibe también la COX-1 de forma dosis dependiente a dosis

de 15 mg, con un comportamiento clínico (en cuanto a la inducción de crisis de asma) similar al observado con el paracetamol. (13) En un reciente estudio, sólo 1 de 21 pacientes con EREA, presentó reactividad con meloxicam a una dosis acumulada de 7.5 mg. (14)

### 8.3. Los COXIBs: celecoxib y etoricoxib

Desde su introducción en el mercado farmacéutico, se han realizado diversos estudios controlados que han demostrado que los COXIB a dosis terapéuticas no tienen reactividad clínica en el modelo clínico de las reacciones de tipo respiratorio y constituyen una alternativa terapéutica eficiente en la práctica totalidad de pacientes con EREA. (15-21) El análisis de 244 pacientes con EREA (demostrada a través de un TEC con AINEs) incluidos en 6 estudios, indica que ninguno de ellos presentaron ninguna reacción cuando fueron sometidos a un TEC simple ciego o doble ciego controlados con placebo con inhibidores selectivos de la COX-2.

A pesar del elevado nivel de tolerancia de los COXIBs en la EREA, se han descrito algunos casos aislados de exacerbaciones de asma durante la TEC con celecoxib y etoricoxib. (6,7) De todos estos casos, podemos extraer algunas características comunes que pueden ser interesantes desde el punto de vista de la práctica clínica: i) la existencia de reacciones, bien históricas o bien durante la TEC inducidas por paracetamol; ii) una hiperproducción documentada de  $LTE_4$  urinario de forma basal y iii) la existencia de una reacción sistémica asociada a los síntomas respiratorios.

### 9. La desensibilización a aspirina: otro modo distinto de reintroducir un AINE. (22)

La medida de elección para evitar una reacción a AINE es contraindicar de forma absoluta la administración de AINEs que sean potentes inhibidores de la COX-1 (Tabla 4). Sin embargo, en ciertas ocasiones, algunos pacientes con EREA necesitan inevitablemente la exposición terapéutica a la aspirina. En este contexto, se realiza la desensibilización.

La desensibilización es un proceso de inducción de tolerancia a AINE en un paciente con EREA- Una vez que se consigue, el AINE

debe ser administrado de forma regular, ya que su interrupción determina la vuelta al estatus basal de intolerancia. A pesar de que este es así, existe un periodo de tiempo en la desensibilización, el periodo refractario, que dura al menos 3 días y que aparece inmediatamente al suspender la dosis de AINE, y que tras este tiempo, si no se ha administrado una nueva dosis de AINE, determina un salida del estado de desensibilización.

No existe un consenso preciso para indicar la dsensibilización a aspirina. Las indicaciones más evidentes para la desenibilización son:

1. Pacientes con EREA que necesitan administrarse un AINE potente inhibidor de la COX-1 para control de un proceso inflamatorio o como tratamiento antiagregante
2. Pacientes con EREA con pobre control de los síntomas de rinosinusitis crónica (incluida anosmia) y sometidos previamente a tratamiento quirúrgico.

La desensibilización consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de aspirina (desde 20 mg) hasta llegar a una dosis de al menos 300 mg. En el 75 % de los casos la primera reacción ocurre por debajo de 60 mg y prácticamente la totalidad de pacientes reaccionan con 100 mg de aspirina. Una vez que el paciente presenta una reacción asmática y/oo nasoocular, se trata, se espera a la recuperación clínica y funcional y se reintroduce el AINE desde la dosis inmediatamente anterior.

No se debe de suspender ninguna de las medicaciones antiasmáticas que están siendo administradas al pacientes (incluida el antileucotrieno montelukast). Sólo debemos de restringir de forma previa hasta la primera reacción el uso de antihistamínicos (porque pueden enmascarar una reacción nasal) al menos 48 horas antes y el uso de beta agonistas de acción corta al menos 6 horas antes del procedimiento

## Bibliografía

- 1) QUIRALTE, J., et al. (2007), «Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17, pp.182-8
- 2) STEVENSON, D.D., SZCZEKLIK, A. (2006), « Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma», *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
- 3) YING, S., CORRIGAN, C.J., LEE, T.H. (2008), «Mechanisms of aspirin sensitive asthma», *Allergology International* 53, pp. 111-9.
- 4) VAN ZELE, T., et al. (2006), «Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators», *Allergy* 61, pp. 1280-9.
- 5) PALIKHE, N.S., et al. (2012) «Genetic Mechanisms in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease», *Journal of Allergy*. Published online 2011 August 7. doi:10.1155/2012/794890.
- 6) UMEMOTO, J., et al. (2011), «Selective cyclooxygenase-2 inhibitor cross-reactivity in aspirin-exacerbated respiratory disease», *Allergy Asthma Proc* 32, pp. 259-61
- 7) KOSCHEL, D., et al. (2008), «Asthmatic reaction induced by Etoricoxib in a patient with aspirin-sensitive asthma», *Allergy* 63, pp. 1093-4.
- 8) SZCZEKLIK, A. (1988), «Aspirin induced asthma as a viral disease», *Clin Allergy* 18, pp. 15-20.
- 9) PALIKHE, N.S., et al. (2011) «Role of Toll-like receptor 3 variants in aspirin-exacerbated respiratory disease», *Allergy Asthma Immunol Res* 3, pp. 123-7.
- 10) MAKOSWKA, J.S., et al. (2008), «Systemic responses after bronchial aspirin challenges in sensitive patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 121, pp. 348-54.
- 11) QUIRALTE, J., SÁENZ DE SAN PEDRO, B., FLORIDO J.F. (2002), «Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in Patients with NSAIDs-induced cutaneous reactions», *Ann Allergy Asthma Immunol* 89, pp. 63-6.
- 12) SETTIPANE, R.A., STEVENSON, D.D. (1989), «Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive asthmatics», *J Allergy Clin Immunol* 84, pp. 26-33.
- 13) QUARANTINO, D., et al. (2000), «Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Ann Allergy Asthma Immunol* 84, pp. 613-7.

- 14) BAVBEK, S., et al. (2007), «Safety of Meloxicam in Aspirin-Hypersensitive Patients with Asthma and/or Nasal Polyps. A Challenge-Proven Study», *Int Arch Allergy Immunol* 142, pp. 64-69.
- 15) KNOWLES, S.R., et al. (2007), «Management options for patients with aspirin and non-steroidal antiinflammatory drug sensitivity», *Ann Pharmacother* 41, pp. 1191-200.
- 16) MICHELLETTO, C., et al. (2006), «Nasal and bronchial tolerability of rofecoxib in patients with aspirin induced asthma», *Allergol Immunol (Paris)* 38, pp. 10-4
- 17) SZCZEKLIK, A., et al. (2001), «safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin induced asthma», *Clin Exp Allergy* 31, pp. 219-25.
- 18) WOESSNER, K., SIMON, R., STEVENSON, D.D. (2002), «The safety of celecoxib in patient with aspirin-sensitive asthma», *Arth Rheum* 46, pp. 2201-6
- 19) STEVENSON, D.D., SIMON, R., (2001), «Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin sensitive patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp. 47-51.
- 20) WOESSNER, K., SIMON, R., STEVENSON D.D. (2004), «Safety of high-dose of rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease», *Ann Allergy Asthma Immunol* 93, pp. 339-44
- 21) GYLLFORS P., et al. (2003), «Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp. 1116-21.
- 22) LEE, R.U., STEVENSON, D.D. (2011), «Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management», *Allergy Asthma Immunol Res* 3, pp. 3-10.





# **CAPÍTULO XIX**

## **Poliposis nasosinusal y asma**

**Ana Navarro Pulido**

## 1. Definición

La poliposis nasosinusal (PN) se puede definir como un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de las fosas nasales y de los senos paranasales, de etiología aún desconocida, en el que parecen desempeñar un papel importante los eosinófilos, y que conduce a la formación de pólipos edematosos bilaterales benignos desde los senos paranasales, fundamentalmente etmoidales, hacia la cavidad nasal.

La poliposis nasal constituye una enfermedad dentro de la rinosinusitis crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal. En la actualidad se considera a la PN como una forma clínica bilateral e idiopática de rinosinusitis crónica, entidad que abarca a un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías y distintos mecanismos etiopatogénicos.

Desde el punto de vista clínico la rinosinusitis crónica se define como un cuadro que cursa con inflamación de las fosas nasales y de los senos paranasales, con una duración superior a más de 12 semanas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser o bien el bloqueo (u obstrucción o congestión) nasal, o bien secreción nasal (rinorrea anterior y/o posterior). Otros síntomas acompañantes pueden ser el dolor o la sensación de presión facial, y la pérdida total o parcial del sentido del olfato. En la endoscopia nasal se debe objetivar la formación polipoidea, y/o la secreción mucopurulenta y/o el edema o la obstrucción de la mucosa principalmente en el meato medio. En las pruebas complementarias como la tomografía computarizada (TC) aparecerán cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal y/o de los senos paranasales. La PN se define como una rinosinusitis crónica (con las características anteriormente detalladas), bilateral y con visualización mediante endoscopia de pólipos en el meato medio.

## 2. Epidemiología

La PN ocasiona una importante repercusión socioeconómica y afectación en la calidad de vida de quienes la padecen. Se desconoce la prevalencia exacta de la PN. Los valores que aparecen en la literatura médica oscilan entre el 0,2% y el 5,6% de la población, en función del método diagnóstico empleado. Los estudios epidemiológicos realizados mediante cuestionarios indican una prevalencia entre el 1,3% y el 4,3%. En los estudios realizados mediante endoscopia la prevalencia es algo menor, entre el 0,5% y el 2,7%; estas cifras son más fiables al permitir observar directamente los pólipos, si bien no incluyen muestras numerosas. La prevalencia de PN es muy alta en muestras de pacientes con asma (5-15%), con bronquiectasias (26%) y sobre todo en intolerantes a AINE (30-90%).

La mayoría de los trabajos establecen una mayor prevalencia de la PN en varones (2:1). La máxima incidencia aparece en la 4ª o 5ª décadas de la vida, con incremento de la incidencia y prevalencia con la edad (1% en menores de 40 años, hasta un 5% en los mayores de 60 años). En la edad pediátrica su prevalencia es baja, alrededor del 0,1% y casi siempre ligada al diagnóstico de fibrosis quística. Los diferentes estudios estiman que el tabaquismo se encuentra con menor frecuencia en los pacientes con PN.

## 3. Poliposis, asma e intolerancia a AINE

Los pacientes con PN presentan un mayor riesgo de desarrollar asma. En este sentido, en estudios con un amplio número de pacientes, el porcentaje con asma osciló entre un 30-70%. Aunque la poliposis se observa más frecuentemente en varones que en mujeres, éstas presentaban el doble de posibilidad de padecer asma.

Por otra parte, un 5-15% de los pacientes asmáticos pueden desarrollar PN, y en un 36-96% de los casos cuando el asma coexiste con la intolerancia a AINE. El asma precede a la PN en un 70% de los casos, es simultánea en un 10% y posterior en el 20%.

Entre un 5-8% de los pacientes con PN presentan intolerancia a los AINE, habitualmente asociada a un asma no alérgica. Los pacientes con PN, especialmente los que padecen asma asociada, presentan un riesgo más elevado (10-26% de los casos) de desarrollar reacciones de intolerancia a los AINE.

#### 4. Etiopatogenia

La PN es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida con una fisiopatología multifactorial, donde varios factores pueden actuar en un mismo paciente (Tabla 1).

Los factores genético-hereditarios de la PN están por determinar. Se han descrito asociaciones con determinados HLA y en algunos estudios se han encontrado antecedentes familiares, pero en los estudios con gemelos homocigóticos no encuentran gran concordancia.

Tampoco es bien conocido el papel de la alergia como causa de PN. Los pacientes con pólipos presentan con frecuencia pruebas intraepidérmicas (prick-test) positivas frente a aeroalérgenos, incluso superior a la de la población general (19-63%; en la mayoría de los estudios por encima del 50%), aunque en muchos casos sin significación clínica, o realizados en grupos de atención especializada y no en población general. Por otra parte, no se ha descrito un aumento en la prevalencia de PN en pacientes con rinitis alérgica, que se estima en un 1,5%. En algunos casos de PN sin atopia se ha observado una respuesta local mediada por IgE a nivel de la mucosa nasal, o lo que es lo mismo, IgE específica en secreción nasal en ausencia de IgE específica sérica (3).

El aclaramiento mucociliar y la permeabilidad del complejo ostiomeatal son esenciales en el funcionamiento de los senos paranasales. En la PN existe hipersecreción e hiperviscosidad mucosa que dificultan el aclaramiento mucociliar.

En el proceso inflamatorio de la PN son muy importantes los eosinófilos y las moléculas contenidas en sus gránulos. Es característica la presencia en el estroma polipoideo de un intenso

infiltrado de células inflamatorias, con predominio de los eosinófilos. Son moléculas importantes IL5, eotaxina y RANTES, implicadas en el reclutamiento, activación, maduración, supervivencia y quimiotaxis de los eosinófilos. También se ha observado la presencia de linfocitos T activados con un fenotipo mixto Th1/Th2 y una disminución de linfocitos T reguladores.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la PN es la existencia de un déficit de la inmunidad innata que podría favorecer la colonización microbiana y el desarrollo de una respuesta inmune anormal en la que se han implicado desde biofilms hasta colonización fúngica. La infección no es un agente etiológico primario en la PN, pero bajo la forma de biofilms, sí es un factor que contribuye de manera significativa al aumento de la inflamación y la gravedad del proceso. Clínicamente los casos de PN con presencia de biofilms se correlacionan con formas más graves de la enfermedad y con peor evolución postoperatoria.

Recientemente se está dando cada vez más importancia a la producción de anticuerpos IgE policlonales frente a enteroxinas del *Staphylococcus aureus* (SAE), que se asocia a las formas de PN más graves. El *Staphylococcus aureus* coloniza frecuentemente la mucosa nasal del meato medio de los pacientes con PN y puede liberar SAE que funcionan como superantígenos. Las SAE amplifican la inflamación eosinofílica y pueden disminuir el efecto terapéutico de los corticoides, alterando la sensibilidad y expresión del receptor beta de los glucocorticoides. Es por ello que las tasas de colonización más altas y la síntesis local de IgE multiclonal e IgE específica a enterotoxinas del *Staphylococcus aureus* (sIgE-SAE), se asocia a formas graves de la enfermedad tanto a nivel local (inflamación eosinofílica) como sistémico (asma y/o intolerancia a AINE) (4).

**Tabla 1.- Mecanismos fisiopatológicos implicados en PN**

- Disminución de la permeabilidad del complejo ostiomeatal
- Alteraciones en la producción de mucinas
- Inflamación y mediadores inflamatorios
- Alteraciones del remodelado tisular
- Disfunción del epitelio nasal
- Alergia

- Alteraciones de la inmunidad innata
- IgE y *Staphylococcus aureus*
- Biofilms bacterianos
- Hongos
- Eicosanoides
- Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)
- Óxido nítrico
- Factores genéticos

## 5. Clasificación y Calidad de vida

La enfermedad se puede dividir en tres categorías: leve, moderada o grave, de acuerdo a una valoración global de los síntomas, según la puntuación obtenida en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10. El paciente evalúa sus molestias de forma global siendo: Ninguna incomodidad 0, y 10 la peor molestia imaginable. Se considera leve si EVA 0-3, moderada EVA >3-7, y grave EVA >7-10.

Con un valor de EVA > 5 se considera que puede estar afectada la calidad de vida del paciente. La PN tiene un impacto negativo importante sobre la calidad de vida, que se agrava en el paciente con asma y tiene un efecto acumulativo negativo si además presenta intolerancia al AAS.

Para evaluar la calidad de vida no existen cuestionarios específicos en PN, aunque si existen cuestionarios específicos para la rinosinusitis crónica (RSDI, RSOM-31, SNOT-20, SNT0-16, CSS, RhinoQoL). Cuando se emplean cuestionarios genéricos como el SF-36, se ha demostrado que la PN puede afectar más a la calidad de vida que otras enfermedades crónicas, como el asma, la EPOC, la hipertensión, la cardiopatía isquémica o la diabetes mellitus.

## 6. Características clínicas

La rinosinusitis crónica con o sin pólipos se define como la inflamación de los senos y fosas nasales de más de 12 semanas de duración, y se caracteriza por la presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión nasal o secreción nasal. En la PN son característicos la obstrucción nasal, las alteraciones

del olfato, la rinorrea anterior o posterior y la cefalea. Según el consenso EPOS también pueden aparecer otros síntomas como dolor de garganta, disfonía, tos, somnolencia o malestar general.

La alteración del olfato, es el síntoma que mejor se correlaciona con el diagnóstico y gravedad de la PN, por lo que el consenso POLINA la propone como síntoma guía para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PN.

## 7. Diagnóstico

La historia clínica es esencial para valorar la gravedad, las enfermedades concomitantes y el impacto en la calidad de vida del paciente. Ahora bien, se ha demostrado que basar el diagnóstico exclusivamente en la presencia de síntomas es poco preciso, ya que determina un falso diagnóstico de rinosinusitis crónica en un porcentaje elevado de pacientes. Al añadir la evaluación endoscópica se mejora la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo y se multiplica por cuatro la posibilidad de realizar un diagnóstico correcto.

El diagnóstico de PN se basa en la historia clínica, y la visualización de los pólipos mediante endoscopia nasal o rinoscopia anterior, y en su defecto TC de senos paranasales. La exploración clínica y las pruebas de diagnóstico deben permitir objetivar la inflamación crónica y la existencia de la PN, estableciendo una valoración de la gravedad, de la evolución y del pronóstico de la enfermedad. Estas consideraciones determinaran la actitud terapéutica más recomendada.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el hallazgo de pólipos nasales en la endoscopia nasal o mediante TC en la que se aprecien cambios en la mucosa del complejo ostiomeatal o sinusal. La endoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de PN. La rinoscopia anterior permite visualizar pólipos cuando ya son de grado 3.

La radiología convencional no proporciona información útil y tiene poco valor en el diagnóstico de la rinosinusitis crónica. La

TC de fosas y senos paranasales es la técnica radiológica que se utiliza de forma estándar en el diagnóstico por imagen en poliposis. Existe buena correlación entre los hallazgos de la TC y los endoscópicos (Nivel de evidencia IIb). La TC es esencial en la evaluación prequirúrgica de extensión y el control evolutivo de la enfermedad. La RM es útil en el diagnóstico diferencial con otros tumores y neoplasias de las fosas y senos paranasales.

Un estudio alergológico es recomendable si se sospecha etiología alérgica ante la presencia de síntomas de rinitis alérgica o de asma bronquial.

Las pruebas de obstrucción nasal objetivas (rinomanometría, flujo máximo inspiratorio nasal y rinometría acústica) pueden complementar la evaluación de gravedad de la PN así como evaluar la respuesta al tratamiento. La obstrucción nasal subjetiva del paciente se correlaciona mejor con la rinomanometría anterior activa y el flujo máximo inspiratorio que con la rinometría acústica, aunque esta parece más útil para evaluar cambios en respuesta a tratamientos médicos o quirúrgicos (Nivel de evidencia IIa).

La olfatometría valora el grado de pérdida de olfato. La pérdida total o parcial del olfato es el síntoma que mejor se correlaciona con un diagnóstico preciso de PN y con su gravedad determinada mediante endoscopia nasal o TC. Se pueden utilizar diferentes métodos para realizar el estudio de olfatometría, como el Barcelona Smell Test 24 (BAST-24).

La determinación de óxido nítrico nasal suele estar disminuida, con una correlación inversa con el tamaño de los pólipos, y también puede ser un marcador de eficacia de tratamientos.

La RM y la biopsia son pruebas complementarias de primera opción cuando se requiere hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores de las fosas y senos paranasales.

### **7.1. Diagnóstico de comorbilidades**

Debe evaluarse la vía respiratoria inferior en todos los pacientes diagnosticados de PN mediante pruebas de función pulmonar. Así

mismo debe investigarse la presencia de alergia a aeroalérgenos mediante estudio alergológico o valorar la intolerancia a los AINE (Pruebas de provocación e inducción de tolerancia a AINES) en aquellos pacientes diagnosticados de PN que así lo requieran por su clínica asociada.

El estudio alérgico puede realizarse mediante pruebas cutáneas y/o cuantificación de IgE específica sérica frente a los aeroalérgenos más prevalentes, o que sugiera la historia clínica.

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres de edad media con asma persistente moderada o grave que se asocia a formas graves de PN y episodios de broncoespasmo asociado a la administración oral, sistémica o tópica de AAS u otros AINE. El diagnóstico de intolerancia a AINE se basa en una historia clínica clara de reacciones frente a dos o más AINE de diferentes grupos químicos y/o una prueba de provocación, ya sea mediante administración oral de AAS, o la administración intranasal o bronquial de acetilsalicilato de lisina siempre bajo condiciones de extrema seguridad y por parte de personal cualificado para tratar una potencial reacción adversa grave.

## 8. Valoración de la gravedad

El consenso POLINA propone que para evaluar la gravedad de la PN, se realice además de la valoración global de los síntomas (EVA), una evaluación mediante endoscopia nasal, según la escala de Lildholdt:

Grado 0: Ausencia de pólipos

Grado 1: Pólipos de pequeño tamaño que no sobrepasan el cornete medio

Grado 2: Pólipos que están entre el borde craneal y caudal del cornete inferior

Grado 3: Pólipos que rebasan el borde inferior del cornete inferior

## 9. Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la PN es esencial tener en cuenta no solo otras enfermedades inflamatorias de la mucosa nasal, sino también todo el conjunto de tumores benignos y malignos de las fosas y senos paranasales, por lo que las técnicas de elección son la RM y el estudio anatomopatológico mediante citología nasal o biopsia.

El diagnóstico diferencial se debe realizar fundamentalmente con otras patologías que puedan manifestarse con poliposis bilateral (fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, enfermedades granulomatosas inflamatorias (como Enfermedad de Wegener, sarcoidosis y síndrome de Churg-Strauss), enfermedades granulomatosas infecciosas (infecciones fúngicas, infecciones por micobacterias, rinoscleroma), o enfermedades granulomatosas neoplásicas (Linfoma nasal T-NK), y con neoformaciones polipoideas nasales unilaterales. En las formaciones polipoides unilaterales siempre hay que pensar en la posibilidad de un proceso neoplásico. En una poliposis unilateral de origen nasosinusal alto o de aspecto vascular, las pruebas de imagen deben preceder a la muestra de biopsia. En los pacientes con bronquiectasias y/o asma debería evaluarse siempre la presencia de rinosinusitis crónica y poliposis nasal, y a la inversa.

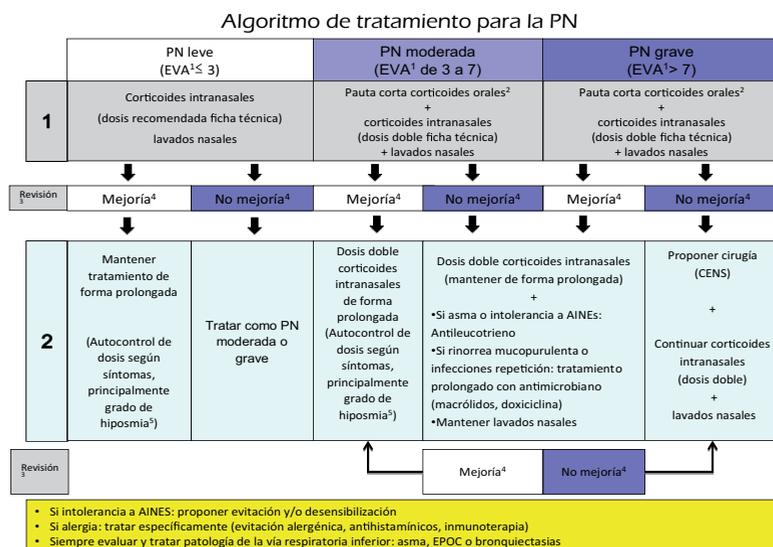
El diagnóstico diferencial con la fibrosis quística se plantea en casos con PN en la infancia. El 20% de los pacientes afectados de esta enfermedad desarrollan PN, pero en estos pólipos predomina la infiltración por neutrófilos y existe un aumento de IL8 y IL9, responsables de la sobreproducción de moco.

En la discinesia ciliar primaria los pólipos son secundarios a infecciones crónicas con predominio de neutrófilos, en pacientes con bronquiectasias, esterilidad masculina y situs inversus.

En las granulomatosis inflamatorias, como la Enfermedad de Wegener, la sarcoidosis, o el Síndrome de Churg-Strauss, la infiltración inflamatoria será distinta en cada etiología, aunque todas ellas se manifiestan como una rinosinusitis costrosa y destructiva.

## 10. Tratamiento

En los principales documentos de consenso más recientes se recomienda el uso de corticoides tópicos como primera línea del tratamiento médico y como otras opciones se recomiendan los lavados/duchas nasales y opcionalmente añadir tratamiento con antibióticos de forma prolongada. El esquema de algoritmo de tratamiento para la PN recomendado por el consenso POLINA se puede ver en la Figura 1.



**Figura 1: algoritmo de tratamiento para la PN, según el Consenso POLINA**

- 1 En el manejo terapéutico de la PN se recomienda un enfoque escalonado, basado en la gravedad de la enfermedad. Para la valoración de la gravedad POLINA propone, siguiendo el criterio de la guía EPOS, utilizar la escala visual analógica.
- 2 0,5-1 mg/kg/día prednisona o equivalente durante 7 a 14 días. No es necesario reducir progresivamente la dosis si es menor a 50 mg diarios de prednisona o equivalente.
- 3 Aunque no hay pruebas científicas que permitan recomendar un periodo de revisión concreto, POLINA recomienda inicialmente (paso 1) hacer la revisión al mes de tratamiento y posteriormente (paso 2) a los 3 (moderada o grave) o a los 6 meses (leve o controlada).

- 4 Se define como mejoría (control o buena respuesta al tratamiento) el descenso en un escalón de gravedad en PN moderada o grave o la reducción en la puntuación de la EVA en la PN leve.
- 5 El grado de hiposmia puede medirse de forma subjetiva, con escala visual analógica o mediante olfatometría; se correlaciona bien con la gravedad de la PN, que es el síntoma más específico de PN y puede ayudar a controlar la enfermedad, indicando al paciente que aumente o disminuya la dosis de corticoide intranasal en función del empeoramiento o mejoría de su hiposmia.

Abreviaturas: PN: poliposis nasosinusal. EVA: escala visual analógica. CENS: cirugía endoscópica nasosinusal. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los pacientes que no alcanzan un nivel aceptable de control a pesar de la cirugía adecuada, el tratamiento con corticosteroides intranasales y hasta dos cursos cortos de antibióticos o corticosteroides sistémicos en el año, se consideran de difícil control.

### 10.1. Tratamiento farmacológico

Se aprecia un efecto significativo de los corticoides nasales sobre los síntomas de la PN y en la reducción del tamaño del pólipo, así como de las recurrencias tras la extirpación mediante intervención quirúrgica. El efecto depende de la dosis y es independiente de la forma de administración (gotas, spray nasal). La dosis variará en función de la gravedad de la PN, y deberá prolongarse en períodos de 8-48 semanas, a doble dosis de la aconsejada en la ficha técnica para tratar la rinitis, siendo una estrategia útil para ajustar las dosis la afectación del olfato. Aunque se ha demostrado un buen balance entre eficacia y seguridad del tratamiento con corticoides tópicos administrados diariamente hasta cinco años, es aconsejable la utilización de aquellos que poseen menor biodisponibilidad y, por tanto, menor absorción sistémica.

Se recomienda la utilización de corticoides orales tan solo en pauta corta en casos de obstrucción nasal grave, como

medicación de rescate en casos de síntomas no controlados con medicación convencional y como “polipectomía médica” junto a corticoides en gotas nasales, en caso de ausencia de respuesta al tratamiento inicial. No existe un consenso entre las distintas guías internacionales acerca de la dosis exacta a administrar en cada caso, estableciéndose una dosis variable entre 0’5 – 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente, ni tampoco en el tiempo concreto que debe mantenerse el tratamiento, oscilando entre 10 días y 3 semanas en total, incluida la pauta recomendada de reducción progresiva de la dosis. Sin embargo, la pauta de reducción es evitable si la duración del ciclo es inferior a dos semanas, pudiendo mantenerse hasta entonces dosis de hasta 50 mg/día de prednisolona o equivalente.

Actualmente hay pruebas científicas que avalan el uso de otras opciones en el tratamiento de la PN, añadidas al tratamiento con corticoides cuando no se obtiene una adecuada mejoría:

Debe tratarse la rinitis alérgica concomitante, en pacientes diagnosticados, con antihistamínicos orales de segunda generación o tópicos nasales e inmunoterapia específica con alérgenos cuando esté indicada.

En todos los casos se recomienda, por su inocuidad y demostrada eficacia en la mejoría de los síntomas, los lavados nasales como tratamiento concomitante.

A pesar de que parece poco probable una implicación directa de los antibióticos en la etiología de la poliposis nasosinusal, se ha demostrado en varios estudios clínicos de suficiente calidad metodológica, la utilidad del tratamiento con estos fármacos, utilizando pautas de administración no habituales con mejoría de parámetros clínicos en la PN. Se han utilizado macrólidos (roxitromicina o eritromicina) o doxiciclina en pautas prolongadas (3 meses o 20 días) en caso de sospecha de sobreinfección.

Otros tratamientos que pueden contemplarse, aunque con un nivel de evidencia bajo y sin una importante relevancia clínica son: la desensibilización frente al acetilsalicilato de lisina, el tratamiento con capsaicina, los vasoconstrictores nasales, los

inmunomoduladores, los mucolíticos, los inhibidores de la bomba de protones, la furosemida, el anticuerpo monoclonal contra la IL-5, los antileucotrienos o el tratamiento con omalizumab. Sería necesario disponer de resultados de ensayos clínicos controlados, de diseño prospectivo y mayor número de pacientes para conocer la eficacia y seguridad de estas terapias en el tratamiento de la poliposis nasal.

## 10.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la poliposis nasal se circunscribe al paciente con obstrucción nasal grave que no responde a tratamiento médico con corticoesteroides, ya que ningún procedimiento quirúrgico es curativo de la enfermedad de base.

La cirugía endoscópica nasal de los senos supone una mejora duradera de la calidad de vida de los pacientes con PN. La polipectomía no agrava ni induce asma, si el asma está bien estabilizado cuando el paciente va a someterse a cirugía. Por el contrario, existen indicios sólidos de que mejora los parámetros clínicos del asma en los pacientes en los que coexiste con la PN, con una valoración subjetiva del asma del paciente y mejores resultados en la función respiratoria, junto con un menor uso de corticoides sistémicos. Los resultados disminuyen con el tiempo y son peores en intolerantes a AINE.

## 10.3. Tratamiento de las comorbilidades

Los pacientes que presentan asma bronquial asociada a la PN suelen tener una peor percepción del control de su enfermedad dada la persistencia y gravedad de los síntomas nasosinusales asociados, por lo que no debería descuidarse el tratamiento conjunto bajo el concepto de vía respiratoria única.

## 11. Criterios de derivación

Debido a sus múltiples enfermedades asociadas (rinitis, asma, intolerancia a AINE, bronquiectasias, fibrosis quística), el abordaje

de la PN requiere una intervención multidisciplinar, donde destaca la intervención de Atención Primaria y Pediatría, ORL, Alergología y Neumología. En situaciones especiales deberán participar también otras especialidades médicas.

En cada momento se realizará una valoración de la existencia de enfermedades asociadas que permita un abordaje integral desde el concepto de vía respiratoria única.

Los criterios de derivación de atención primaria a especializada dependen de su objetivo final: diagnóstico y tratamiento de la PN y valoración quirúrgica (ORL), manejo de la rinitis y el asma alérgico (Alergología), manejo de otras patologías respiratorias (Neumología).

### **Bibliografía recomendada**

- 1) FOKKENS, W., et al. (2012), « European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps », *Rhinology* suppl 23, pp.1-299.
- 2) FOKKENS, W., et al. (2012), «EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists », *Rhinology* 50, pp.1-12.
- 3) VALERO, A., et al. (2011), «SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21 suppl 1, pp.1-58.





# **CAPÍTULO XX**

## **Asma ocupacional**

**Santiado Quirce Gancedo**

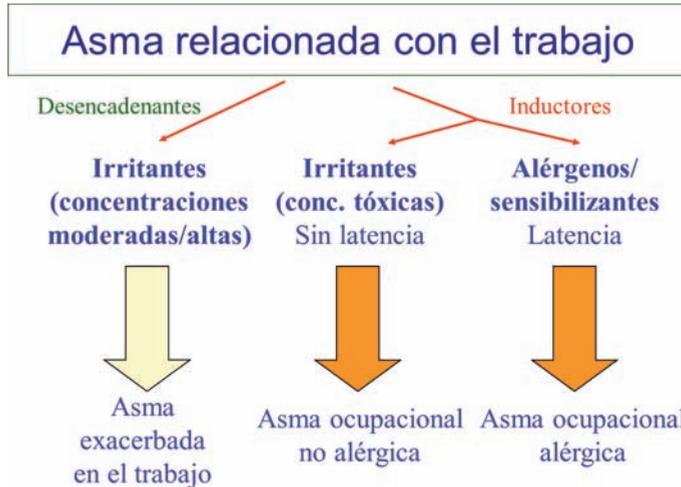
## 1. Tipos de asma relacionada con el trabajo

En los adultos que sufren asma bronquial, especialmente cuando la enfermedad es de comienzo reciente, es muy importante considerar que la causa del asma o el empeoramiento de la misma pueden deberse a la exposición a sustancias que se encuentran en el ambiente laboral.

El asma relacionada con el medio laboral se divide en dos grandes grupos:

- 1) Asma ocupacional propiamente dicha, causada por agentes específicos que se encuentran en el lugar de trabajo.
- 2) Asma exacerbada en el trabajo, que es el asma preexistente o concomitante que empeora por la exposición a diversos estímulos que ocurren en el trabajo.

La diferenciación de ambos tipos es muy importante porque el tratamiento, el pronóstico y las repercusiones médico-legales son distintos. (Figura 1)



*Figura 1. Tipos de asma relacionada con el trabajo. Es importante distinguir el asma exacerbada en el trabajo del asma ocupacional, que puede tener un mecanismo inmunológico (bien sea mediado por IgE o no) o ser inducido por irritantes a concentraciones altas.*

## 2. Asma ocupacional: concepto y clasificación

El asma profesional, habitualmente denominado asma ocupacional (AO), se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (tendencia de los bronquios a contraerse excesivamente por distintos estímulos, HRB) e inflamación bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo. Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo presuntamente implicado:

- Inmunológica: tiene un periodo de latencia (desde que comienza la exposición hasta que se desarrollan los síntomas), y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico documentado o probable, que puede estar mediado por anticuerpos IgE o no. Incluye a la mayor parte de los agentes de peso molecular alto (>1.000 Da) y algunos de peso molecular bajo (<1.000 Da).
- No inmunológica: generalmente no existe un periodo de latencia, está representado por el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS) o, de forma más amplia, por el asma inducida por agentes irritantes.

## 3. Asma exacerbada en el trabajo

Se define como el asma previa o concomitante que empeora en el lugar de trabajo por la exposición a sustancias irritantes en concentraciones no tóxicas o por estímulos físicos. El empeoramiento del asma preexistente en el trabajo debido a estímulos inespecíficos es el principal diagnóstico diferencial del AO y posiblemente la causa más importante de errores diagnósticos. También debe tenerse en cuenta que una historia de asma previa no excluye la posibilidad de que un paciente puede desarrollar AO tras un periodo de exposición en el trabajo.

#### 4. Epidemiología del asma relacionada con el trabajo

El AO es la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados. El asma de origen laboral tiene una gran importancia por sus implicaciones clínicas, socioeconómicas y médico-legales, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Los datos disponibles indican que alrededor del 10-15% de todos los casos de asma en adultos tienen un origen laboral. Un estudio realizado en EE.UU. muestra que en aproximadamente uno de cada 10 pacientes con asma tratados en Atención Primaria existe una posible asociación entre la exposición laboral y el asma. En un estudio europeo realizado en la población general se ha encontrado que del 0,2 al 0,5% de los adultos jóvenes presentan asma relacionada con su trabajo. En España, el riesgo de asma atribuible a la exposición laboral se sitúa entre el 9% y el 20%. La tabla 1 muestra los datos de riesgo de asma atribuible a la exposición laboral en distintos países.

Tabla 1. Riesgo de asma atribuible a la exposición laboral.

<b>País</b>	<b>Riesgo atribuible (%)</b>	<b>Autores/Año</b>
Canadá	18	Johnson y cols, 2000
Finlandia	5	Karjalainen y cols, 2000
Nueva Zelanda	2	Fishwick y cols, 1997
Noruega	19	Bakke y cols, 1991
España	9	Kogevinas y cols, 1996
España	20	Monsó y cols, 1998
EE.UU.	12, 15	Blanc y cols 1987, 1996
Varios	7	Kogevinas y cols, 1999
Media (rango)	13,5 (2-20)	Chan-Yeung, 2003

Los sistemas de vigilancia a través de registros nos permiten estimar la incidencia del AO. Estos programas se han desarrollado en muchos países. En España comenzó en el año 2002 en Asturias, Cataluña y Navarra, observándose unas incidencias de 48,4, 77,2 y 75,8 casos por millón y año. Según los datos de un registro de notificación voluntaria de enfermedades respiratorias de origen laboral (EROL) de casos de asma ocupacional recientemente

desarrollado en algunas regiones españolas, como Cataluña, los agentes etiológicos más frecuentemente implicados fueron los isocianatos (15,5%), los persulfatos utilizados en peluquería (12,1%), y los productos de limpieza (8,6%).

## 5. Agentes etiológicos del asma ocupacional

Las profesiones con un mayor riesgo de asma, según los resultados observados en la muestra española del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS), fueron los técnicos de laboratorio, los pintores (con pintura a pistola, que contiene isocianatos), los panaderos, los trabajadores de la industria del plástico y de la goma, los soldadores y los empleados en tareas de limpieza.

Existen listados exhaustivos de las principales sustancias causantes de AO de mecanismo inmunológico en varias publicaciones y páginas web: <http://www.hse.gov.uk/asthma/substances.htm>  
[http://www.occupationalasthma.com/causative\\_agents.aspx](http://www.occupationalasthma.com/causative_agents.aspx)

En la tabla 2 se muestran las principales causas de AO de mecanismo inmunológico y las profesiones más frecuentemente afectadas.

*Tabla 2. Principales sustancias causantes de AO inmunológica y profesiones afectadas.*

<b>Agente</b>	<b>Profesión o Actividad industrial</b>
<b>Sustancias de peso molecular alto</b>	
Epitelios y orina de animales	Veterinarios, trabajadores con animales
Proteínas de marisco, huevo, leche	Manipuladores de alimentos
Ácaros de depósito	Granjeros, ganaderos
Deyecciones, plumas y ácaros de aves	Granjas avícolas
Harina de cereales, soja	Panaderos, manipuladores de grano
Enzimas (alfa-amilasa, celulasa, papaína, pepsina, bromelina)	Industria alimentaria y farmacéutica
Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i>	Industria de detergentes
Polvo de <i>ispaghula</i> ( <i>psyllium</i> )	Manufactura de laxantes, enfermeras
Serrín de madera (samba, ramín)	Trabajadores de aserraderos, carpinteros
Látex	Personal sanitario, manufactura de la goma

Gomas vegetales (guar, arábigo)	Industria alimentaria y farmacéutica
<b>Sustancias de peso molecular bajo</b>	
Isocianatos	Pintura a pistola, manufactura del plástico, poliuretano, aislantes
Anhídridos ácidos	Industria del plástico, resinas epoxi
Persulfatos	Peluquería, cosmética
Acrilatos	Manipuladores de pegamentos, prótesis
Sales de platino, vanadio	Trabajadores de refinería
Sales de níquel, cromo	Trabajadores chapado, niquelado, soldadores
Fármacos (antibióticos, piperazina, cimetidina, metildopa)	Industria farmacéutica
Desinfectantes (glutaraldehído, cloramina T)	Personal sanitario
Tintes reactivos	Industria textil

Las sustancias capaces de causar asma por su acción irritante son vapores, gases, aerosoles de líquidos o partículas que tienen un efecto tóxico directo en las vías respiratorias. La penetración y toxicidad de estas sustancias va a depender de su solubilidad y del tamaño de las partículas. Los agentes etiológicos implicados en el asma inducida por irritantes son muy variados, pero los más frecuentemente citados son el dióxido de azufre, el cloro, el amoníaco y diversos ácidos y humos.

## 6. Mecanismos etiopatogénicos

El desarrollo de esta enfermedad depende de la procedencia, concentración y tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo, factores de higiene industrial, así como de la respuesta individual de cada persona expuesta. Puede ocurrir, por tanto, que a concentraciones altas un determinado agente cause una respuesta de broncoconstricción debido a su acción irritante, y en condiciones de exposición subirritante pueda producir una respuesta de tipo inmunitario.

Existen más de 575.000 productos empleados en la industria que son potencialmente nocivos para el aparato respiratorio. Alrededor de 350 de estas sustancias proteicas naturales o agentes químicos

de bajo peso molecular han sido implicados como agentes etiológicos del AO.

Aunque la respuesta inmunitaria frente a estos agentes puede estar mediada tanto por anticuerpos como por células, el mecanismo más frecuentemente implicado es el dependiente de anticuerpos IgE específicos, especialmente en el AO causada por agentes de peso molecular alto.

La mayoría de las sustancias de alto peso molecular que causan AO son proteínas de procedencia animal o vegetal que actúan a través de un mecanismo alérgico mediado por inmunoglobulina (Ig) E. Estas proteínas se comportan como antígenos completos que estimulan la síntesis de IgE. No obstante, algunas sustancias químicas de bajo peso molecular necesitan combinarse con proteínas transportadoras, formando un complejo hapteno-proteína que también estimulará la síntesis de IgE. Cuando estas sustancias son inhaladas, se unen a la IgE específica que se encuentra en la superficie de unas células denominadas mastocitos y basófilos, desencadenando una secuencia de acontecimientos celulares que conducirán a la liberación de mediadores preformados o recién sintetizados, y al reclutamiento y activación de otras células, que en última instancia provocarán una reacción inflamatoria en las vías respiratorias, característica del asma.

Por otro lado, una gran parte de las sustancias químicas de bajo peso molecular causantes de AO actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE, pero probablemente inmunológico. Es probable que en estos casos intervenga la hipersensibilidad de tipo celular o tardía.

## **7. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias y asma por irritantes**

El síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias o RADS fue inicialmente descrito en 1985. En esta primera descripción se hacía referencia a 10 pacientes que desarrollaron síntomas de asma tras una única exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes.

En todos los casos la exposición a concentraciones tóxicas de estos agentes se produjo de forma accidental o en condiciones de escasa ventilación, generalmente en el medio laboral o como consecuencia de accidentes. La duración de la exposición osciló desde pocos minutos hasta 12 horas, y en 5 de los casos la duración fue igual o inferior a 15 minutos. El intervalo desde la exposición al agente irritante hasta el comienzo de los primeros síntomas de broncoespasmo varió de escasos minutos a un máximo de 12 horas. Una de las características más importantes fue la persistencia de los síntomas de tipo asmático una vez finalizada la exposición y el tratamiento del episodio agudo, durante al menos 3 meses. En todos los individuos se detectó hiperreactividad bronquial. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad respiratoria antes de la exposición accidental a estas sustancias.

Se ha observado que la exposición repetida a concentraciones altas de sustancias irritantes puede desencadenar un proceso asmático. Se han identificado dos tipos de presentación clínica del asma por irritantes: por un lado el asma de comienzo súbito, análogo al RADS, y un segundo tipo de comienzo no tan súbito. En este último tipo, la exposición a la sustancia irritante implicada no era masiva, tenía una duración mayor de 24 horas, y el comienzo de los síntomas de asma se producía de forma más lenta y progresiva. El mecanismo implicado en este tipo de asma causada por exposición reiterada a concentraciones moderadas-altas de irritantes podría ser distinto y se ha señalado que la atopia o el antecedente de asma previa podrían contribuir de un modo significativo a la aparición de asma por irritantes de comienzo no tan súbito. Este tipo de asma es importante porque es el que pueden sufrir los trabajadores de la limpieza u otro tipo de personal expuesto a sustancias muy irritantes o tóxicas, como equipos de rescate y fuerzas de seguridad.

## 8. Factores de riesgo

### 8.1. Exposición

Las propiedades físico-químicas de las sustancias inhaladas, la concentración y la duración de la exposición, así como las condiciones en que se produce esta exposición son factores relevantes en

la inducción de sensibilización respiratoria. La intensidad de la exposición necesaria para provocar la sensibilización inicial es mayor que la que se requiere para desencadenar crisis asmáticas en un individuo ya sensibilizado. Varios estudios han demostrado la existencia de una clara relación entre el grado de exposición a una sustancia potencialmente sensibilizante y la aparición de síntomas de asma o de HRB. La duración de la exposición, sin embargo, no parece ser un factor tan crítico, ya que el 40% de los pacientes con AO tienen síntomas en los 2 primeros años de exposición, y en el 20% restante los síntomas de AO aparecen a los 10 años de exposición. En el caso del asma por agentes irritantes también se ha encontrado que el riesgo de sufrirlo depende del grado e intensidad de la exposición a agentes irritantes tóxicos.

## **8.2. Atopia**

La atopia parece ser un factor predisponente para la sensibilización a sustancias de alto peso molecular, como ocurre por ejemplo para los alérgenos derivados de animales de laboratorio. Por el contrario, la atopia no es un factor predisponente para el desarrollo de asma causada por sustancias de bajo peso molecular, como por ejemplo los isocianatos.

## **8.3. Tabaquismo**

Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y asma frente a sustancias que causan sensibilización mediada por anticuerpos IgE. Parece ser que el efecto irritante del humo del tabaco sobre la mucosa bronquial favorece la penetración de los alérgenos, facilitando el acceso de los mismos a las células inmunitarias de la submucosa. Así, se ha encontrado que existe una asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de AO causado por diversos agentes, tanto de alto como de bajo peso molecular, que actúan por un mecanismo dependiente de anticuerpos IgE.

## **8.4. Factores genéticos**

Probablemente la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral está condicionada, al menos en parte, por ciertos

factores genéticos, determinados y restringidos por el genotipo del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). Se han descrito asociaciones entre determinados genotipos HLA y sensibilización a ciertos alérgenos laborales. Por ejemplo, la alergia animales de laboratorio se asocia con HLA B15 y DR4 la sensibilización al anhídrido trimelítico se ha asociado con el HLA DR3 y los individuos con HLA DQB1\*0503 parecen estar más predispuestos a desarrollar asma causada por isocianatos.

## 9. Diagnóstico del asma ocupacional

El diagnóstico de AO debe confirmarse de forma precoz y objetiva, puesto que cuanto más larga sea la duración de la enfermedad peor es el pronóstico. El diagnóstico de AO requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial, y en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Esto implica la existencia de las siguientes características:

- 1) una historia clínica compatible,
- 2) obstrucción reversible al flujo aéreo (determinado por espirometría),
- 3) si no se detectara obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica,
- 4) establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos e
- 5) idealmente identificar al agente etiológico.

El algoritmo diagnóstico del AO se muestra en la figura 2. Recientemente se ha publicado una normativa española sobre el asma ocupacional, que sigue básicamente estas guías.

En el caso del asma por irritantes el diagnóstico se basa casi exclusivamente en criterios clínicos y en una historia muy detallada sobre el tipo e intensidad de las exposiciones laborales, así como en la objetivación de la obstrucción bronquial y de la HRB.

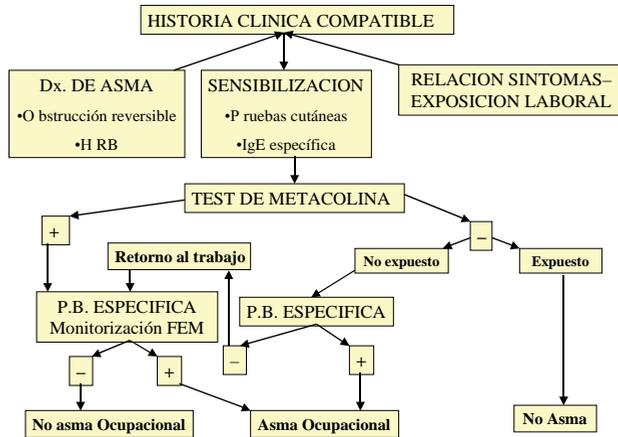


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional.

## 9.1. Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos incluyen episodios de disnea o fatiga, sibilancias (pitos en el pecho) y tos, que característicamente aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. La historia clínica es por lo tanto esencial para el diagnóstico del AO y debe ser lo más detallada y exhaustiva posible. No obstante, los síntomas pueden ser atípicos tanto en su naturaleza como en su relación temporal con la exposición laboral. Por ejemplo, los síntomas pueden desencadenarse una vez concluida la jornada laboral, lo que es debido a la aparición de respuestas asmáticas tardías, que son relativamente frecuentes con los agentes ocupacionales, especialmente los de bajo peso molecular. En un estudio prospectivo se encontró que el valor predictivo positivo de la historia clínica era sólo del 63%, mientras que el valor predictivo negativo era del 83%, lo que quiere decir que la historia clínica es más útil para descartar el diagnóstico de AO que para confirmarlo.

## 9.2. Evaluación de la exposición ambiental

Como parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO también deben analizarse cuidadosamente las

características de la exposición ocupacional y ambiental a agentes potencialmente causantes de AO. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como de los procesos de producción en los que haya estado involucrado el trabajador. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales a agentes potencialmente causantes de AO. En muchos casos pueden obtenerse los datos de las *fichas de seguridad de los productos* presentes en el medio laboral, informes de higiene industrial, así como los datos de los registros médicos de los trabajadores expuestos. También puede ser muy útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, para analizar y comprender mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales.

### 9.3. Medición de la hiperreactividad bronquial

La determinación del grado de HRB a agentes farmacológicos broncoconstrictores (metacolina o histamina) tiene utilidad en varios aspectos del estudio del AO. La HRB puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, la HRB disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. La ausencia de HRB (medida inmediatamente después de la jornada laboral) cuando un individuo ha estado trabajando durante 2 o 3 semanas, prácticamente descarta el diagnóstico de AO.

La determinación seriada de la HRB en el trabajo y fuera del mismo es un buen método para demostrar que el asma bronquial está relacionada con la exposición laboral. La HRB generalmente aumenta durante un periodo de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza de forma paralela a la monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) cuando se sospecha una posible falsificación de los resultados del FEM. No obstante, la medición seriada de la  $PC_{20}$  no aumenta la sensibilidad ni especificidad de la monitorización del FEM. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la  $PC_{20}$ . Variaciones de más de dos o tres veces en el valor de la  $PC_{20}$  se consideran significativas.

#### 9.4. Monitorización del flujo espiratorio máximo

La monitorización del FEM durante periodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO. Esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del FEM 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 de FEM y de cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el FEM durante al menos dos semanas mientras el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10-14 días cuando se encuentra fuera del trabajo.

Con respecto al número de veces que debe medirse el FEM diariamente, se ha considerado que cuatro mediciones repartidas a lo largo del día son suficientes. El uso de medicamentos para el asma no debe cambiarse durante todo el periodo de monitorización, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados.

#### 9.5. Pruebas inmunológicas

La inflamación bronquial característica del asma tiene su origen en mecanismos inmunoalérgicos para la mayoría de los agentes de alto peso molecular y para algunos agentes de bajo peso molecular. Cuando existe una sensibilización mediada por IgE es posible utilizar pruebas cutáneas de alergia (prick test) y pruebas serológicas (denominadas CAP o RAST) para su detección. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

## 9.6. Marcadores de inflamación bronquial en el diagnóstico

Los marcadores no invasivos de inflamación bronquial, fundamentalmente el análisis de las células del esputo inducido y la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) son una buena ayuda para el diagnóstico del AO. Además, algunas enfermedades similares, como la bronquitis eosinofílica ocupacional, sólo puede detectarse utilizando estas técnicas.

La proporción de eosinófilos y la concentración de proteína catiónica del eosinófilo en el esputo están aumentadas en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de alto o bajo peso molecular, aunque en algún subgrupo de pacientes pueden predominar los neutrófilos. La monitorización de la celularidad del esputo puede complementar el resultado de otras técnicas diagnósticas como las mediciones del FEM, la HRB a metacolina o la prueba de provocación específica para establecer el diagnóstico de AO.

## 9.7. Provocación bronquial específica

La prueba de provocación bronquial específica se considera como la prueba de referencia o definitiva para confirmar el diagnóstico de AO, pero no siempre es necesario recurrir a ella. Consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse de forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo exponiendo al paciente durante periodos de tiempo de duración creciente. Tras la provocación bronquial se debe monitorizar de forma seriada y a intervalos cortos el FEV<sub>1</sub>.

El objetivo de la PBE es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o aumento de la HRB tras la exposición al agente incriminado. La PBE sirve, al igual que la monitorización seriada del FEM, 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. Sin embargo, debido a que la monitorización del FEM puede manipularse y ser difícil de interpretar, la PBE es la prueba más fiable en el diagnóstico del AO. En el caso de alérgenos hidrosolubles de alto peso molecular, que

actúan a través de un mecanismo mediado por IgE, la combinación de una historia compatible, pruebas cutáneas positivas y la demostración de HRB se asocia con una probabilidad de padecer AO del 80%, por lo que a veces no es necesario realizar una PBE.

## 10. Tratamiento del asma relacionada con el trabajo

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 diferenciar 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. Esto implica que el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión. La utilización de respiradores (mascarillas, equipos de protección respiratoria) por lo general es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma. Ocasionalmente, puede conseguirse una disminución efectiva de la exposición cambiando los sistemas de producción o aislándolos por completo. Cuando no es posible reubicar al trabajador en otra área o eliminar por completo la sustancia implicada del medio laboral, el trabajador, a través de su Médico de Atención Primaria y Mutua Laboral, debe solicitar la incapacidad laboral por enfermedad profesional.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo trasladándolos a zonas donde haya una menor exposición y escaso riesgo 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.

El tratamiento antiasmático debe incluir la utilización de medicación antiinflamatoria de control (generalmente corticosteroides inhalados), y la utilización de broncodilatadores a demanda. El trabajador debe ser correctamente instruido sobre su asma, las posibles exacerbaciones y signos de alarma, de las medidas de

control ambiental y desalergenización, así como de la correcta utilización de la medicación.

Podría esperarse que al finalizar la exposición al agente causante del AO se produjera una completa remisión del asma. Sin embargo, este pronóstico favorable sólo se observa en ciertos pacientes con AO (aproximadamente la mitad), mientras que en un porcentaje elevado continúan sintomáticos y con HRB, aunque generalmente sí se observa una importante mejoría al abandonar el trabajo o finalizar la exposición. Por el contrario, la persistencia de la exposición en el trabajo en los pacientes con AO produce un deterioro progresivo de los síntomas de asma y de la función respiratoria.

## Bibliografía

- 1) ORRIOLS MARTÍNEZ, R., et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2006), «Normativa del asma ocupacional», Arch Bronconeumol 42, pp. 457-74.
- 2) ORRIOLS R, et al. Malaltia Ocupacional Respiratoria (MOR) Group. (2006), «Reported occupational respiratory diseases in Catalonia», Occup Environ Med 63, pp.255-60
- 3) BERNSTEIN, I.L., et al. (2006), «Asthma in the workplace, Third Edition», New York, Marcel Dekker, Inc.
- 4) MAPP CE, et al. (2005), «Occupational asthma», Am J Respir Crit Care Med 172, pp.280-305.
- 5) MALO, J.L., CHAN-YEUNG, M. (2009), «Agents causing occupational asthma», J Allergy Clin Immunol.123, pp.545-50.
- 6) QUIRCE, S., BERNSTEIN, J.A. (2011), «Old and new causes of occupational asthma», Immunol Allergy Clin North Am 31, pp.77-98.
- 7) SASTRE, J., QUIRCE, S. (2003), «Patología Respiratoria Alérgica Ocupacional», EMISA. Madrid.
- 8) NICHOLSON, P.J., et al, (2005), «Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma», Occup Environ Med 62, pp.290-9.

- 9) QUIRCE, S., et al (2010), «Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings», *Allergy* 2010 65, pp. 445-58.
- 10) QUIRCE, S., SASTRE, J. (2008), «Recent advances in the management of occupational asthma», *Expert Rev Clin Immunol* 4, pp.757-65.



