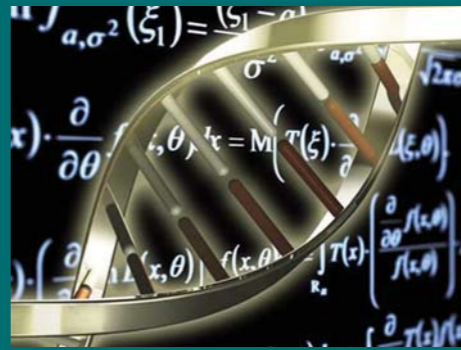




PRFOSLIB1022 Oct 10.

Monografías en Neumología HACIA UN MEJOR CONTROL DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA

Director: MIGUEL PERPIÑA TORDERA



Director:
MIGUEL PERPIÑA TORDERA

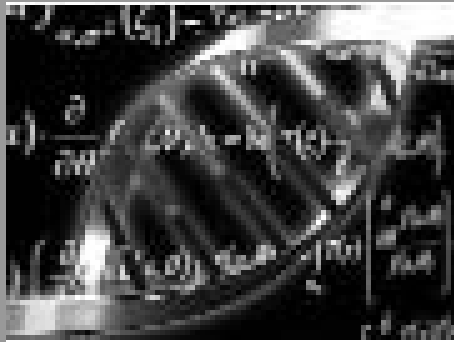


Monografías en Neumología

Hacia un mejor control de la enfermedad asmática

Monografías en Neumología

Hacia un mejor control de la enfermedad asmática



Director:
MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA



Neumología y Salud



MONOGRAFÍAS EN NEUMOLOGÍA

Editado por: NEUMOLOGÍA Y SALUD SL

Consejo Editorial: N. COBOS BARROSO. Barcelona

F. DUCE GRACIA. Zaragoza

J. MARTÍNEZ GONZÁLEZ-RÍO. Oviedo

C. PICADO VALLÉS. Barcelona

M. PERPIÑA TORDERÁ. Valencia

L. SANCHEZ AGUDO. Madrid

J. SANCHIS ALDÁS. Barcelona

V. SOBRADILLO PEÑA. Bilbao

Coordinador General: J. L. VIEJO BAÑUELOS. Burgos

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción o transmisión por procedimientos electrónicos o mecánicos sin el permiso del editor.

©NEUMOLOGÍA Y SALUD, SL.
Condes de Aragón, 14, 10º B. 50009 Zaragoza

ISBN: 978-84-693-6107-8
Depósito Legal: Imp. Santos S.L. BU-220/2010

Índice

de
capítulos y autores

1	Dificultades en el control del asma <i>Antolín López</i>	15
2	Fenotipos en el asma <i>Santiago Quirce</i>	35
3	Participación de la vía aérea distal en la patogénia del asma <i>Alfredo de Diego</i>	55
4	Óxido nítrico exhalado: utilidad del modelo bicompartimental <i>Raquel Casitas, Francisco García</i>	73
5	A la búsqueda del inhalador ideal <i>Joaquín Sanchis</i>	91
6	Agonistas adrenérgicos β_2 y asma. ¿Menos es más?. <i>Miguel Perpiñá, Raquel López</i>	107
7	Terápia combinada en el asma. Por qué y cómo <i>Carlos Villasante</i>	125



Autores

por
orden alfabético

Raquel Casitas Mateo

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Alfredo de Diego Damiá

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Francisco García Ríó

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

Santiago Quirce Gancedo

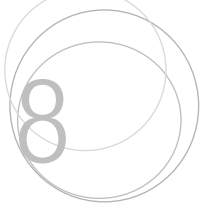
Servicio de Alergia.

Hospital Universitario de La Paz. Madrid.

Raquel López Reyes

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia



Antolín López Viña

Servicio de Neumología.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Miguel Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Joaquín Sanchis Aldás

Servicio de Neumología.

Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Carlos Villasante Fernández-Montes

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario La Paz. Madrid



Prólogo

Tal y como de manera sistemática nos vienen recordando las normativas más recientes, la finalidad principal del tratamiento del asma, hoy por hoy, no es conseguir la curación de la enfermedad sino lograr su control y mantenerlo estable a lo largo del tiempo. La tarea no resulta siempre fácil ya que el grado de control alcanzable para cada individuo se ve influido por un amplio conjunto de variables que van desde el daño anatomopatológico, hasta la concurrencia de diversas circunstancias individuales (adherencia terapéutica, determinantes genéticos, ausencia o presencia de otras patologías, etc.,). Un asma está controlada cuando la sintomatología nocturna y diurna desaparece o es escasa, el número de exacerbaciones, las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios son mínimos (idealmente ninguno), la función pulmonar mantiene valores normales o próximos a la normalidad, no hay necesidad de medicación de rescate (o su utilización es muy pequeña) y no existen limitaciones en la actividad diaria, incluyendo el ejercicio. Los objetivos citados deben lograrse con el menor número de medicamentos y a la menor dosis posible para evitar secundarismos. Recuérdese que control y gravedad de enfermedad son términos no intercambiables aunque sí relacionados. La gravedad es una característica categórica de la enfermedad; el control, sin embargo, un juicio a posteriori del tratamiento y sus metas se fijan tras considerar la gravedad del proceso.

Las normativas y documentos de consenso actuales también describen de manera reiterada un hecho muchas veces repetido en la literatura: un porcentaje significativo de nuestros pacientes continúan manteniendo su asma muy lejos del control. Este hecho, sin duda preocupante, nos obliga a los clínicos a volver a revisar nuestras nociones e ideas sobre la enfermedad asmática (o mejor, el síndrome asmático) e identificar dónde podemos mejorar su manejo terapéutico y en qué áreas del conocimiento es necesario avanzar, asumiendo la complejidad del tema que nos ocupa, la heterogeneidad de su patogénia y la variabilidad de su expresión fenotípica.

Así las cosas y una vez expuesto el concepto general de asma de control difícil, la presente monografía pretende revisar, a la luz de los conocimientos disponibles, el estado actual del problema, analizando las peculiaridades que definen las distintas formas de asma, la participación de la vía aérea distal en su patogenia, la utilidad del óxido nítrico exhalado, bajo el modelo bicompartimental, como herramienta para el diagnóstico y manejo de la enfermedad (o enfermedades), la descripción de los dispositivos de inhalación y las posibilidades de mejora, el debate aún sin cerrar sobre la seguridad de los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta y de acción prolongada y la importancia de la terapia combinada.

La monografía no pretende sólo reunir la información más relevante al respecto sino, sobre todo, despertar en el lector el interés por intentar descifrar las preguntas hoy planteadas es-

perando que, con la solución de ellas, puedan surgir planteamientos originales que despejen el horizonte, abran nuevas y eficaces dianas terapéuticas y mejoren el estado de salud de nuestros pacientes. En cualquier caso, la curación todavía quedará lejos.

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA
Servicio de Neumología
Hospital Universitario La Fe. Valencia



MOSEH BEN MAIMON (Maimónides)
(Córdoba 1135-Fustat 1204)

Ya dijo Abunazar al-Farabi que en el arte de la medicina, la marinería y la agricultura no se consigue siempre necesariamente lo que se persigue. Esto es, el médico hace todo lo conveniente con gran perfección, sin error ni por su parte ni por la del enfermo y, sin embargo, no restablece la salud ni lo sana, como era su objetivo. La causa de esto es clara: la acción no depende sólo de la medicina, sino de la medicina y la naturaleza juntas. Con frecuencia, la naturaleza no obedece a muchas de las causas que hemos mencionado en este libro.

El libro del asma



Dificultades en el control del asma

ANTOLÍN LÓPEZ VIÑA

Resumen

Conseguir el control de la enfermedad es una meta posible para la mayoría de los sujetos con asma, pero solamente una minoría de ellos la alcanzan.

Los factores que se asocian a un control deficiente son los siguientes: diagnósticos erróneos, pautas terapéuticas incorrectas, incumplimiento terapéutico, presencia de co-morbilidades, exposición continua a agravantes, falta de conocimientos de los médicos y, por último, la propia gravedad de la enfermedad (asma de control difícil)

Los pacientes con dificultades para el control del asma deberían ser estudiados en consultas especializadas, con médicos habituados a tratar con este tipo de enfermos. Debe primero asegurarse el diagnóstico con datos objetivos, después prescribir un tratamiento óptimo (casi siempre con una pauta de esteroides orales), conocer el cumplimiento por parte de los pa-

cientes y utilizar estrategias para mejorarlo. Posteriormente, en los que sigan con control deficiente, buscar comorbilidades (fundamentalmente disfunción de cuerdas vocales, síndrome de hiperventilación, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias recurrentes, disfunción psicológica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño) y la presencia de factores agravantes (mascotas, fármacos, exposición laboral, tabaquismo). En los pacientes con asma de control difícil (cuando después de valorar todo lo anterior su control sigue sin ser adecuado) se deben buscar las mejores alternativas (tiotropio, macrolidos, mepolizumab, triamcinolona o termoplastia) de forma individual.

El asma es una enfermedad de paradojas. Así, por un lado, en los últimos años, a pesar de incrementarse la prevalencia, las exacerbaciones graves y las hospita-

lizaciones, las muertes por la enfermedad disminuyen; por otro lado, a pesar de la impresión de los clínicos y de los resultados de los ensayos clínicos que demuestran que con los fármacos actuales se consigue un buen control en la mayoría de pacientes, diferentes estudios¹⁻⁶ en distintas partes del mundo demuestran que ocurre lo contrario, ya que sólo una minoría mantienen el asma controlada.

Da la impresión de que con los nuevos conocimientos, los tratamientos actuales y un mejor cuidado disminuyen las complicaciones graves, pero no los síntomas diarios o las exacerbaciones menos graves. La experiencia finlandesa⁷, con una estrategia nacional para mejorar el cuidado del asma, demuestra que, a pesar del aumento progresivo de la prevalencia, los ingresos y la mortalidad disminuyen en relación a un mayor uso de esteroides inhalados y un seguimiento más adecuado.

Podría pensarse también que las formas graves de asma aumentan pero que no necesitan hospitalizaciones gracias a un mejor cuidado. La constatación en algunos estudios de que en pacientes con asma leve tampoco se consigue el control¹⁻³ va en contra de esta hipótesis, o al menos puede no ser el único argumento.

Evidentemente, seguro que entre los pacientes con control deficiente se incluyen aquellos con asma de control difícil (ACD) en los que la intensidad de su enfermedad hace que los tratamientos disponibles no pueden conseguir su control, pero se considera que este grupo de asmáticos representa aproximadamente el 5% del total, mientras en los estudios epidemiológicos solamente se controla bien a un tercio de los pacientes. En el estudio AIRE¹ sólo el 35% tiene su asma totalmente controlada. Otros estudios²⁻⁶ en diferentes partes del mundo, incluyendo España, llegan a

conclusiones similares. En todos los estudios se constata que los pacientes tienen síntomas diarios, despertares nocturnos, usan agonistas β_2 adrenérgicos de alivio a diario, y padecen crisis en porcentajes muy altos. Incluso con tratamientos aparentemente correctos, menos de la mitad de los pacientes tienen un buen control de la enfermedad, tal y como se demuestra en el estudio ASES⁴. Parece pues evidente que la mayoría de los pacientes con control deficiente no tienen ACD, o sea que la falta de control no puede atribuirse a su gravedad.

El mal control del asma, por la razón que sea, supone siempre una tremenda carga para los pacientes: duermen mal, ingresan más, tienen más absentismo laboral, etc..., y para el sistema sanitario, ya que se conoce que los costes sanitarios por esta enfermedad son mucho más altos en estos pacientes que en aquellos con asma bien controlada⁸.

Existen numerosos trabajos⁹ que tratan de conocer los factores que se asocian al mal control del asma. De ellos se desprende que hay varias razones que pueden explicar por qué no se consigue el control en muchos pacientes: diagnósticos erróneos, pautas terapéuticas incorrectas, incumplimiento terapéutico, presencia de co-morbilidades, exposición continua a agravantes, falta de conocimientos de los médicos y, por último, la propia gravedad de la enfermedad (asma de control difícil).

Diagnósticos erróneos

Es frecuente que pacientes enviados a consultas específicas de formas graves de asma, estén erróneamente diagnosticados y por lo tanto con tratamientos inadecuados y sin control de los síntomas. Está muy reconocido el infradiagnóstico del asma, pero menos

lo que se podría llamar el supradiagnóstico, pacientes identificados como asmáticos pero que no padecen la enfermedad. En un estudio canadiense, casi un tercio de los pacientes con diagnóstico de asma no lo padecían¹⁰, similarmente en Suecia había un 34% de diagnósticos erróneos¹¹.

Hay una larga lista de enfermedades que pueden confundirse con asma (Tabla I).

En adultos, las enfermedades obstructivas que más frecuentemente se confunden con asma son la EPOC, las bronquiectasias y las bronquiolitis. Respecto a las enfermedades sin obstrucción bronquial que más se confunden con asma son: la disfunción de cuerdas

vocales (DCV) y los desórdenes respiratorios funcionales, por lo que deben de valorarse estas posibilidades de forma cuidadosa.

Ante un paciente con asma que no tenga una buena respuesta al tratamiento, lo primero que debe hacerse es comprobar que el diagnóstico sea correcto. No sólo la anamnesis debe sugerir asma, sino que además habrá que comprobar cuándo y cómo se demostró obstrucción de la vía aérea y cómo respondió al tratamiento.

Para realizar el diagnóstico de asma, además de unos síntomas compatibles y una prueba objetiva que demuestre reversibilidad de la obstrucción, o la presen-

TABLA I
Factores asociados al mal control del asma

- Diagnósticos erróneos.
- Pautas terapéuticas incorrectas.
- Incumplimiento terapéutico.
- Presencia de co-morbilidades.
- Exposición continua a agravantes.
- Falta de conocimientos de los médicos.
- La gravedad de la enfermedad.

cia de hiperreactividad bronquial o de inflamación (FeNO alto o eosinófilos en esputo inducido), el paciente tiene que responder al tratamiento. Si no es así, es decir, si la respuesta es mala, lo primero que debe hacerse es cuestionar el diagnóstico. En estas circunstancias es frecuente cometer el error de aumentar las dosis o el número de fármacos.

En los casos en los que exista cualquier tipo de duda, no haya datos objetivos o la respuesta al tratamiento no sea adecuada, deberá siempre realizarse un pro-

cedimiento diagnóstico riguroso para comprobar que el paciente tiene asma.

Pautas terapéuticas incorrectas

Una pauta terapéutica inadecuada es frecuentemente la causa de un control deficiente. Por lo tanto, cuando esto ocurre en un sujeto con un diagnóstico

TABLA II
Enfermedades que pueden confundirse con asma en el adulto

Que cursan con obstrucción bronquial

- EPOC
- Bronquiectasias
- Bronquiolitis obstructivas
- Tumores en o invadiendo las vías centrales
- Obstrucciones traqueales (tumores, anillos vasculares)
- Traqueobroncomalacia
- Como parte de la diátesis asmática: Aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinófilos pulmonares

Que cursan sin obstrucción bronquial

- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de hiperventilación
- Disneas funcionales

correcto de asma, lo primero será poner un tratamiento óptimo, que en estos casos deberá incluir una pauta corta de esteroides orales.

No es raro en la práctica clínica encontrar pacientes con asma que aparentemente están con un tratamiento correcto, ya que tienen prescrito una pauta de los escalones más altos de las guías de asma, con síntomas diarios, obstrucción espiratoria o crisis repetidas que, cuando se les prescribe una pauta de esteroides orales, consiguen el control y después a largo plazo lo mantienen con menos fármacos y menor dosis que cuando el control era deficiente.

Algunos estudios¹⁻⁵ muestran que sigue habiendo un porcentaje alto de pacientes con asma que no tienen prescrito esteroides inhalados, asociándose a un peor control y un mayor uso de recursos sanitarios.

Incumplimiento terapéutico

Los fármacos para el asma, principalmente los esteroides inhalados, son muy eficaces, pero dejan de serlo si no son tomados.

La falta de adherencia al tratamiento es un problema importante en todas las enfermedades crónicas, ya que un buen cumplimiento se consigue solamente en un 30 a 50% de los pacientes y esto es independiente de la enfermedad estudiada. Aquellas enfermedades en las que el riesgo de complicaciones graves no es evidente, en las que la prescripción, en lugar de aliviar los síntomas, pretende instaurarse como hábito, y aquellas que requieren cambios en el estilo de vida, tienen grados de cumplimiento todavía más bajos. No es extraño por tanto que en el asma bronquial el cumplimiento sea muy bajo. El hecho de que los estudios de adherencia en asma estén realizados en diferentes

poblaciones con diferentes fármacos o con diferentes medidas hace que el rango sea muy amplio (del 15% al 65%)¹²⁻¹⁷.

El incumplimiento terapéutico es quizás la causa más frecuente de control deficiente del asma en sujetos aparentemente tratados adecuadamente.

Las causas de incumplimiento pueden clasificarse en tres categorías: errático (sabe como tomarlo, pero no lo hace bien porque se olvida), no intencionado (no sabe que no lo hace correctamente, por mala interpretación de las pautas, deficiente técnica de inhalación, problemas cognitivos, etc.) o intencionada (deja de tomar la medicación por decisión personal, porque cree que es ineficaz, innecesario o peligroso).

Parece lógico pensar que las estrategias para mejorar la adherencia deben ser individuales. Una intervención que pueda ser eficaz en algunas situaciones (como utilizar recuerdos para pacientes que olvidan) puede ser ineficaz en otro (por ejemplo si el paciente evita tomar la medicación por los efectos indeseables del fármaco).

Al diseñar una estrategia individual para mejorar la adhesión debe considerarse no sólo el tipo de incumplimiento, sino también los factores que influyen en el cumplimiento, como el régimen terapéutico, las creencias, expectativas, percepciones y alteraciones psicológicas de los pacientes, y la relación médico-paciente.

Comparado con los miles de ensayos clínicos sobre la eficacia de diferentes fármacos, tan sólo existen unos pocos estudios rigurosos de valoraciones sobre adherencia¹⁸, y estos demuestran que las estrategias evaluadas no son muy eficaces. Probablemente esto sea en parte consecuencia de las dificultades para diseñar estudios que demuestren la eficacia de interven-

ciones no farmacológicas que, además, suelen tener diferencias metodológicas notables, pero es también a consecuencia de que las intervenciones de adhesión no son generalizables porque los comportamientos de la adhesión tampoco lo son.

El descubrimiento de una intervención simple que fuese efectiva en todas las situaciones sería la solución a todos los problemas de cumplimiento. Recientemente se demostró la eficacia de una intervención que consiste en negociar la pauta terapéutica con los pacientes¹⁹.

Presencia de co-morbididades

Hay muchas enfermedades (Tabla III) que pueden coexistir con asma y ser la causa de la falta de control, por lo que es necesario identificarlas y tratarlas adecuadamente.

Tanto la DCV como la hiperventilación y los trastornos funcionales pueden coexistir con asma y ser la causa de un aparente mal control de la enfermedad. Es conocido que todas estas entidades son más frecuentes en pacientes asmáticos que en la población sin asma.

Es un estudio realizado en el Reino Unido²⁰ entre pacientes de atención primaria se vio que el 28% de

TABLA III
Comorbilidades que influyen en el control del asma

- Disfunción de cuerdas vocales.
- Síndrome hiperventilación
- Disneas funcionales
- Rinosinusitis
- RGE
- SAHS
- Trastornos psicológicos
- Obesidad

los asmáticos tenían síndrome de hiperventilación medido con el cuestionario de Nijmegen. En nuestro país²¹ entre 157 pacientes con asma que acudieron consecutivamente a una consulta ambulatoria de Neumología la prevalencia de síndrome de hiperventilación, utilizando el mismo cuestionario para medirlo, era del 36%. Entre asmáticos atendidos en un hospital²² la prevalencia llegaba hasta el 42%. En todos los estudios se observa que los pacientes con asma y síndrome de hiperventilación acuden más a urgencias y tienen más hospitalizaciones que aquellos que sólo tienen asma, aunque no hay diferencias en la gravedad de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos sugieren que asma y rinitis coexisten en el mismo paciente en el 75-80% de pacientes con asma²³. La rinitis es un factor de riesgo tanto para el desarrollo como para la gravedad del asma, pero el tratamiento de la rinitis puede mejorar el control del asma²³.

El reflujo gastroesofágico (RGE) se asocia a asma, aunque su contribución a dificultar el control es menos clara, así como que su tratamiento mejore el control de la enfermedad²⁴.

Se conocía que la prevalencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) entre asmáticos graves era mayor que en pacientes con asma más leves²⁵. Recientemente se demostró que el SAHS es un factor de riesgo de exacerbaciones frecuentes de asma²⁶.

La relación entre obesidad y asma es controvertida, algunos estudios²⁷ sugieren que la obesidad se asocia a un pobre control, fundamentalmente a mayor número de ingresos.

Varios estudios constatan que la prevalencia de comorbilidades es muy alta en asma grave y que contribuyen al control deficiente^{26,28}.

En la cohorte del estudio SARP²⁸, entre los pacientes con asma grave el porcentaje de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), RGE, historia de sinusitis, o neumonía era mucho más alto que en los que tenían formas de asma menos graves. Ten Brinke et al²⁶. muestran que 5 enfermedades: enfermedad sinusal severa, RGE, infecciones respiratorias recurrentes, disfunción psicológica y SAHS, se asociaban a tener muchas crisis en asma grave. En este estudio todos los pacientes con crisis frecuentes exhibían al menos una de esas enfermedades y el 52% tenían al menos tres de ellas. En la cohorte del estudio ENFUMOSA²⁹ el asma grave se asociaba con obesidad, sensibilidad a aspirina, sinusitis y ser mujer, y era inversamente asociado con la atopia.

Los mecanismos propuestos para explicar la influencia de las comorbilidades en el asma son varios³⁰: responsable de la evolución hacia diferentes fenotipos (como puede pasar en la obesidad, el tabaquismo, la intolerancia a AINE o la broncoaspergilosis alérgica); ser parte del mismo proceso patofisiológico (por ejemplo la rinosinusitis); actuar como factor de confusión en el diagnóstico o en la medida del control (por ejemplo la obesidad, el SAHS, o la DCV); asociarse con una exposición específica o condición que module la expresión clínica del asma o el cumplimiento terapéutico (como podría pasar con el RGE, las infecciones, el tabaquismo o los trastornos psicológicos).

Para conseguir el control del asma, por lo tanto, es necesario identificar y tratar todas las comorbilidades, evidentemente con una mayor prioridad en las mal controladas.

Exposición persistente a agentes agravantes

Entre los factores más frecuentemente asociados a un mal control de la enfermedad se incluye la exposición permanente a un alérgeno al cual se es sensible (por ejemplo mascotas domésticas), consumir fármacos que agravan el asma como β -bloqueantes, AINE y quizás, en una minoría de pacientes, inhibidores de la encima convertidora de angiotensina (IECA), la exposición ocupacional y, por último, y de forma especial, el tabaquismo.

La exposición continua a algunos alérgenos (fundamentalmente ácaros, alternaria y cucaracha) se ha asociado con algunos aspectos de la gravedad del asma³¹. En un estudio de pacientes graves, de los 28 pacientes analizados, todos tenían pruebas cutáneas positivas a los antígenos de acaro, perro o gato y 20 de los 28 a los tres, mientras que en los sujetos con asma leve la sensibilización era mucho más baja³¹.

En el interrogatorio a un paciente mal controlado no pueden faltar preguntas directas sobre la utilización de β -bloqueantes, tanto por vía oral como tópica (conjuntival), porque puede ser la causa de la falta de control. La aspirina y el resto de AINE provocan exacerbaciones del asma en un 4 a 28% de los casos, según diferentes estudios, aumentando hasta un 30-44% en los que se asocia rinosinusitis o poliposis nasal. La prevalencia estimada en una revisión sistemática se sitúa en el 21% de adultos y el 5% de niños³². En el estudio TENOR³³ se comprobó que en los pacientes con asma, la sensibilidad a AINE se asociaba a un incremento de la gravedad de la enfermedad. Los IECA provocan tos hasta en el 32% de los pacientes que los toman, aunque no está claro que la incidencia en asmáticos sea mayor. La presencia de tos

en un paciente con asma que toma este fármaco obliga a retirarlo.

Un estudio francés³⁴ demuestra que existe una asociación entre asma grave de comienzo en la edad adulta y exposición a sustancias ocupacionales. El asma ocupacional debe ser considerado en todos los casos de asma en el adulto, ya que se demuestra en un 9 a 15% de ellos³⁵, teniendo en cuenta además que muchos irritantes de diferentes puestos de trabajo pueden empeorar un asma ya existente. Una historia compatible junto a la demostración de obstrucción variable que mejora al evitar la exposición ponen en la pista de este tipo de asma.

Existe actualmente una evidencia clara que el tabaco tiene un impacto adverso en el control del asma. En un estudio inglés se demuestra que los fumadores con asma ingresan tres veces más que los no fumadores. El fumar cigarrillos no sólo es un desencadenante de crisis agudas de asma o el factor más importante de una pérdida progresiva de la función pulmonar, sino también una causa de cierta refractariedad a los fármacos. Chaudhuri et al³⁶. demostraron que la respuesta clínica y funcional a esteroides orales era mucho mejor en asmáticos no fumadores que en aquellos que fumaban. Hay tres razones propuestas para explicar la resistencia relativa a esteroides: la inflamación tiene más neutrófilos y los esteroides son poco eficaces para reducirlos³⁷; el tabaco produce stress oxidativo, lo cual daña la actividad de la deacetilasa-2 histona, que a su vez lleva a reducir la actividad antiinflamatoria de los esteroides³⁸; y, por último, el tabaco aumenta la producción de leucotrienos y éstos no se reducen con esteroides³⁹.

Es necesario identificar a los pacientes fumadores y conseguir que dejen de fumar. Algunos estudios señalan que el tratamiento con dosis altas de esteroides

o añadir antileucotrienos o teofilinas puede mejorar el control en estos sujetos.

Falta de conocimientos de los médicos

Los médicos deben reconocer que cuando un paciente con asma no se controla es muy probable que no lo estén haciendo todo correctamente. Se ha demostrado que el control del asma mejora cuando se consigue que los conocimientos del médico en diferentes aspectos del asma aumenten^{40,41}.

En un estudio en el que se investigaba los factores relacionados con el médico que pudiesen tener relación con el control de los pacientes, Braido *et al.*⁴⁰ muestran que sólo el 20% eran capaces de clasificar el control correctamente, y la mayoría de ellos opinaba que hasta un 40% de los asmáticos no necesitaban tratamiento continuo y que los planes de autotrata- miento sólo eran plausibles en un número muy pequeño de sujetos. De forma similar, en un estudio español⁴² se constata que 2/3 de los médicos que tratan a pacientes con asma no realizan ningún tipo de educación en el seguimiento. En otro estudio se demuestra que un 22% de los médicos piensan que cuando mejoran los síntomas los fármacos pueden tomarse de una forma menos regular y el 15 % incluso retirarlos cuando están asintomáticos.

Gravedad de la enfermedad (asma de control difícil)

El asma de control difícil (ACD) no tiene una definición que esté aceptada universalmente. Normalmente se

utiliza este término para referirse a los pacientes que, a pesar de estar con esteroides inhalados a dosis altas y β_2 -agonistas de acción prolongada, tienen crisis frecuentes o síntomas persistentes. Para su diagnóstico se recurre a unos criterios consensuados^{43,44}.

La prevalencia de ACD no es conocida, ya que es muy difícil hacer estudios epidemiológicos para una entidad sin una definición precisa, pero se estima que afecta de un 5% a un 10% de las personas con asma.

Aunque porcentualmente son pocos, suponen el mayor porcentaje de costes sanitarios por asma. Además, son los que tienen limitaciones en las actividades cotidianas, absentismo laboral, hospitalizaciones y riesgo de morir por la enfermedad.

El diagnóstico de ACD requiere un seguimiento de al menos seis meses, siguiendo un algoritmo (figura 1, modificado de referencia 44) a través del cual se descartan las otras causas de asma mal controlada reseñadas anteriormente, en las que los síntomas persistentes o la frecuencia de crisis pueden disminuirse realizando modificaciones en las pautas terapéuticas, disminuyendo el incumplimiento, tratando otras enfermedades concomitantes, o evitando agravantes.

Los hallazgos patológicos más señalados en ACD en comparación con formas más leves de asma son: mayor número de neutrófilos, incremento en la cantidad de músculo liso, mayor presencia de fibrosis (remodelado) y mayor inflamación y cambios estructurales en vías pequeñas⁴⁵.

El ACD representa un síndrome heterogéneo con una variedad de fenotipos según la edad (niños y adultos), la edad de comienzo de la enfermedad (precoz o tardía), la frecuencia de crisis (pocas crisis o muchas crisis), el daño fisiológico (con limitación crónica al flujo

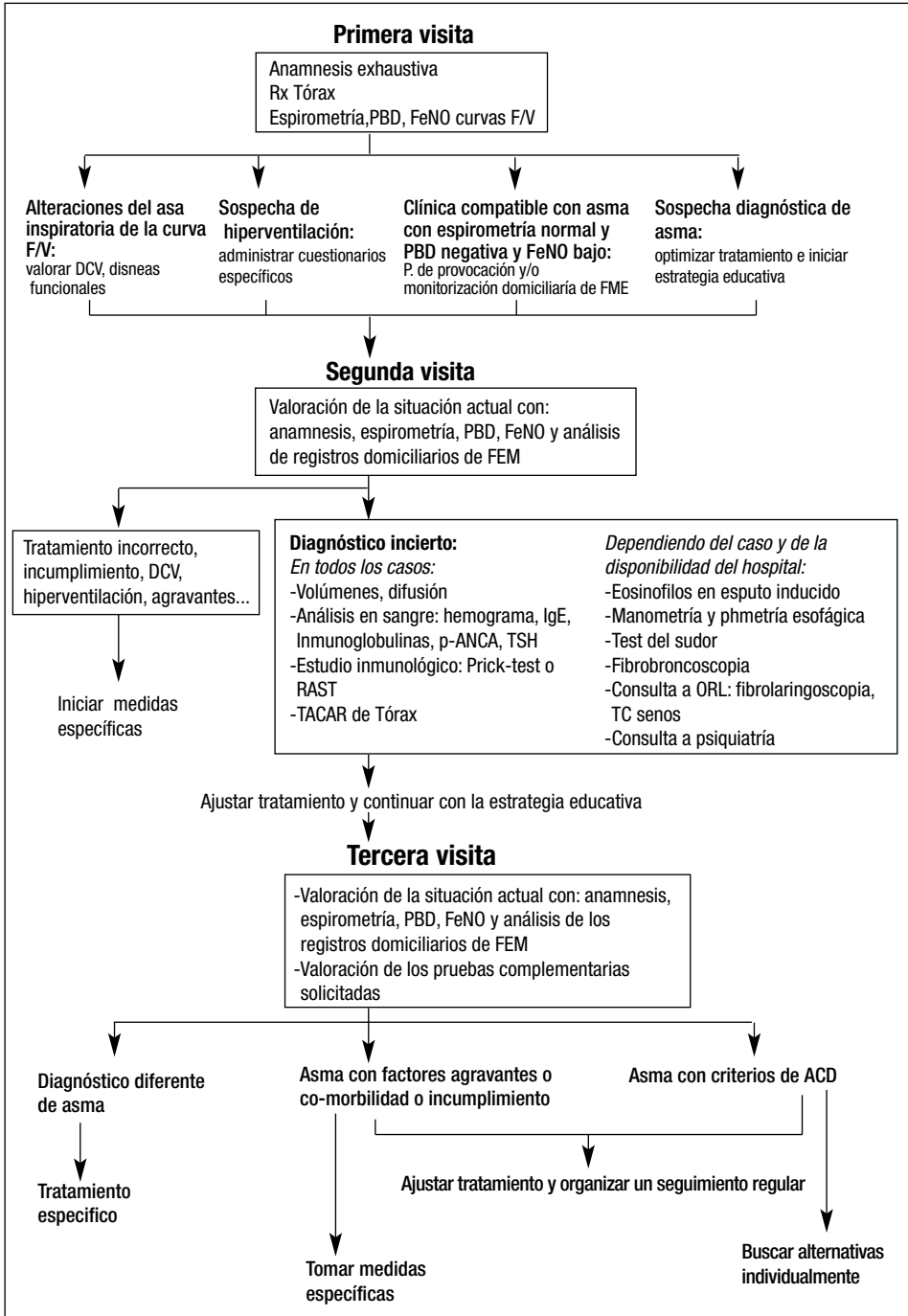


Figura 1. Protocolo para el estudio del asma con dificultades para su control (modificado de referencia)

aéreo o sin ella), el tipo de células inflamatorias implicadas (eosinófilos o neutrófilos) y la resistencia a esteroides (resistencia o dependencia). Poder clasificarlos en la práctica clínica tendría implicaciones terapéuticas, ya que podría guiar de alguna forma el tratamiento. En los últimos años se han publicado varios trabajos que tratan de identificar diferentes tipos de asma con características similares, utilizando el análisis *cluster* en un intento de clasificarlos en grupos homogéneos pero distintos entre ellos. Recientemente Moor et al⁴⁶. estudian mediante esta técnica 700 pacientes de la cohorte del estudio SARP, identificando cinco fenotipos distintos. Inicialmente utilizaron 34 variables, pero muestran que con sólo tres variables: FEV₁ prebroncodilatador y post-broncodilatador, y la edad de comienzo de la enfermedad, podían asignar al grupo adecuado en el 80% de los pacientes. Esto hace pensar que en un futuro se pueda prescribir los fármacos más adecuados para el paciente concreto.

Los pacientes con ACD deben ser estudiados tratados y seguidos en unidades especializadas con experiencia en el manejo de pacientes con asma graves.

El objetivo del tratamiento del asma según todas las normativas es el control de la enfermedad con la mínima medicación posible. Cuando no se consigue el control, el objetivo del tratamiento tiene que cambiar necesariamente, y será conseguir los mejores resultados posibles con los mínimos efectos indeseables.

Todos los paciente con ACD deben tener prescrito el tratamiento del escalón más alto de las guías, es decir, esteroides inhalados a dosis altas y β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, añadiendo o no antileucotrienos y teofilinas de forma secuencial. Es decir, probando fármacos y retirándolos si no de-

muestran eficacia para añadir el siguiente. Se deberá considerar añadir además esteroides orales cuando se mantenga un control muy deficiente de la enfermedad a pesar del tratamiento.

Además de la pauta terapéutica, debe mantenerse la actuación sobre todos los factores que pueden influir en la falta de control, tratando todas las comorbilidades, evitando desencadenantes y manteniendo en el tiempo una estrategia para promover el cumplimiento y organizar un seguimiento regular a largo plazo, a la medida de cada paciente con planes de acción por escrito.

Con esta filosofía de tratamiento se mejora el cuidado de los pacientes con ACD, pero no se consigue un buen control, por lo que son necesarias nuevas terapias.

De los numerosos fármacos estudiados en los últimos años para este tipo de pacientes solamente el Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti IgE, se recomienda en todos las guías en los escalones más altos del tratamiento, para asma alérgica con IgE elevada. Este fármaco forma complejos con la IgE, bloqueando su acción y reduciendo la respuesta asmática tanto temprana como tardía. El estudio INNOVATE⁴⁷, realizado específicamente en pacientes con ACD, ha demostrado su eficacia, disminuyendo el número y gravedad de las crisis, así como las visitas a urgencias.

En la actualidad, se dispone de fármacos de probada eficacia en muchos pacientes con asma: Esteroides inhalados y β_2 -adrenérgicos de acción prolongada, antileucotrienos, teofilinas, esteroides sistémicos y omalizumab; pero con ellos no se consigue el control en ACD. Hay estudios con datos esperanzadores con

otros tratamientos, utilizados en pacientes seleccionados que pueden mejorar esta situación.

Es conocido que la identificación de eosinofilia en esputo se asocia a una respuesta favorable a esteroides. Algunos estudios sugerían que la ausencia de eosinófilos, por el contrario, se asociaría a una pobre respuesta a esteroides. Berry et al⁴⁸, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado, prueba la respuesta a mometasona en asma eosinofílica y no eosinofílica, demostrando que esta última representa una forma de resistencia a glucocorticoides.

Parece lógico que se busquen alternativas para el tratamiento del ACD con el fenotipo celular neutrofílico.

Una revisión sistemática publicada en la Cochrane⁴⁹ en 2004 llegaba a la conclusión que en el asma los anticolinérgicos no estaban justificados, pero sus autores animaban a hacer estudios por subgrupos.

Posteriormente Park et al⁵¹, estudiaron 160 pacientes con asma grave y limitación crónica al flujo aéreo (LCFA), a los que se les añadía Tiotropio al tratamiento que ya seguían. Se observa que en el 33% de los sujetos hay respuesta y que ésta se asociaba al polimorfismo de los receptores β_2 -adrenergicos Arg 16 Gly.

En base a estos estudios es posible que los anticolinérgicos deban recomendarse en los pacientes con asma grave neutrofílica, que tengan LCFA y el polimorfismo Arg16Gly.

Simpson et al⁵², basándose en la idea de que los macrófidos tienen eficacia *in vitro* contra IL-8 y neutrófilos, estudiaron la eficacia de la claritromicina en pacientes con asma refractaria y específicamente en un subgrupo de pacientes con asma no eosinofílico, demostrando que este fármaco no sólo reduce significativamente la

concentración de IL-8 y elastasa y el número de neutrófilos, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes con asma no eosinofílico, sugiriendo por tanto que puede tener un papel en estos pacientes.

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una diana terapéutica en enfermedades crónicas donde están implicados los neutrófilos, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Chron o la psoriasis. Se comprobó que en asmas graves hay un exceso de TNF- α ⁵³ y se realizaron varios estudios para valorar la eficacia de los TNF- α en ACD. Berry et al⁵⁴, con etanercept demuestran que hay una mejoría de la hiperrespuesta bronquial, la calidad de vida y en la función pulmonar contra placebo. Estudios posteriores^{55,56}, no corroboran estos hallazgos. Wenzel et al⁵⁶ utilizan Golimumab en un estudio multicéntrico, no demostrando eficacia en ACD y, además, en el grupo que tomaba este anti TNF- α hubo una muerte y aparecieron 8 tumores malignos. Habrá que esperar otros estudios en pacientes más seleccionados para conocer el papel de estos fármacos y poder recomendarlos.

También se necesitan alternativas en los casos de asma eosinofílica que responden mal al tratamiento. La Triamcinolona, un esteroide parenteral, se usa desde hace muchos años en asma grave, pero siempre hubo mucha controversia en su uso por los efectos secundarios. Ten Brinke et al⁵⁷ en 2004 realizan un interesante trabajo en pacientes que mantenían eosinofilia en esputo a pesar del tratamiento con Prednisona oral. Demuestran que en estos pacientes la Triamcinolona disminuye los eosinófilos y mejora el FEV₁. Recientemente se han publicado dos estudios con Mepolizumab^{58,59}, que es un anticuerpo monoclonal contra interleuquina-5 (citoquina proeosinofílica) en una población similar, que mantenía eosinofilia a

pesar del tratamiento, demostrándose que el mepolizumab disminuye el número de exacerbaciones, así que por lo tanto es posible que en el futuro sea una alternativa terapéutica.

La hipertrofia y la hiperplasia del músculo liso bronquial, que se describen en el ACD, forman parte de los cambios de remodelado bronquial que se asocian a la resistencia al tratamiento y a la pérdida progresiva de función pulmonar. Se pensó que reducir la cantidad de músculo liso podría disminuir la hiperreactividad bronquial y tener otros efectos beneficiosos. La termoplastia (aplicación de calor a través de una fuente de radiofrecuencia) resultó eficaz para reducir la cantidad de músculo liso bronquial.

Se describió un método⁶⁰ a través del fibrobroncoscopio en tres sesiones separadas por unas tres semanas. El tratamiento se aplica en todos los bronquios al alcance visual del broncoscopista de 3 a 10 mm de diámetro.

Cox et al⁶¹. habían hecho un estudio donde demostraban que en el grupo que trataban con termoplastia los pacientes experimentaban menos crisis por año, más días libres de síntomas y mejor la calidad de vida comparándolos con los del grupo control. Los hallazgos se cuestionaron por la metodología del trabajo, ya que a los controles no se les habían hecho fibrobroncoscopia, y por otra parte porque la técnica se asociaba a un aumento de complicaciones a corto plazo.

Estos mismos autores realizaron un ensayo clínico con controles simulados⁶² (les hacían fibrobroncoscopia e incluso accionaban la fuente de radiofrecuencia que emitía sonido sin que el broncoscopista supiese si había o no la termoplastia) donde constatan que en as-

ma grave la termoplastia mejora la calidad de vida, disminuyen las exacerbaciones graves y el uso de recursos sanitarios a partir del sexto mes postratamiento. Estos resultados son analizados en un editorial⁶³ de la revista que lo publica, refieren que la mejoría de la calidad de vida obtenida es menor que lo que se considera como diferencia clínicamente importante y que la mayor debilidad del estudio es que no incluyen un periodo de pre-inclusión con optimización del tratamiento, y que por lo tanto es posible que alguno de los pacientes reclutados se beneficien más de otras terapias con eficacia ya demostrada.

Cuando se plantea utilizar cualquier alternativa de las descritas anteriormente debería siempre utilizarse un protocolo riguroso de tratamiento, que asegure que el paciente no se beneficia de terapias eficaces y suficientemente probadas.

Conclusiones

Aunque teóricamente el control del asma se puede conseguir en el 90% de los pacientes, en la vida real se consigue solamente en un tercio de ellos.

Esto que ocurre en el asma, no es diferente de lo que pasa en otros aspectos de la vida, donde lo que se sueña (lo que se desea conseguir) y lo que ocurre en la realidad (lo que se consigue) están normalmente separados por una gran brecha. La realidad está llena de dificultades (incluso desconocidas) que hay que superar para acercarse a los sueños. Algunas personas, las que ponen más empeño y realizan mayor esfuerzo, lo consiguen.

Con el asma, para conseguir el control ideal, también hay empeñarse y realizar esfuerzos colecti-

vos e individuales, para salvar las importantes dificultades que afortunadamente son conocidas y que tienen que ver con la adecuación del diagnóstico y las pautas terapéuticas, el incumplimiento de los pacientes, la identificación y tratamiento de las comorbilidades, la evitación de agravantes, los propios conocimientos de los médicos y el manejo especializado de los casos en los que ni salvando las barreras se consigue el control.

Los pacientes con dificultades para el control del asma deberían ser estudiados en consultas especializadas. Debería seguirse un protocolo sistemático para asegurar el diagnóstico, el tratamiento óptimo y conocer el cumplimiento por parte de los pacientes. Posteriormente, en los que sigan con control deficiente buscar comorbilidades o la presencia de factores agravantes. En los pacientes con ACD (refractarios al tratamiento) después de pasar por los protocolos anteriores se deben buscar las mejores alternativas de forma individual.

Bibliografía

1. Rabe KF, Vermiere PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16 :802-807.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114:40-7.
3. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X; ESCASE Group. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respir Med*. 2007;101:919-24.
4. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1360-7.
5. López Viña A, Cimas JE, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respir Med* 2003; 97:872-881.
6. Díez Jde M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. *J Asthma*. 2008;45:740-6
7. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):663-70. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, Nieminen MM, Kontula E, Laitinen LA. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):663-70.
8. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al; por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481-6.
9. Haughney J, Price D, Kaplan A, et al.. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med*. 2008;102:1681-93.
10. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008; 179:1121-31
11. Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract*. 1999;16:112-6.
12. Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallch RL. An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. dosing

- of inhaled beclomethasone. *Chest* 1992; 102: 1342-1346.
13. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332-333.
 14. Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J* 1993; 6: 886-890.
 15. Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: Does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance?. *Eur Respir J* 1994; 7: 504-509.
 16. Kelloway JS, Waytt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1349-1352.
 17. Mattke S, Martorell F, Hong SY, Sharma P, Cuellar A, Lurie N. Anti-inflammatory medication adherence and cost and utilization of asthma care in a commercially insured population. *J Asthma*. 2010;47(3):323-9.
 18. R. Brian Haynes, Elizabeth Ackloo, Navdeep Sahota, Heather Pauline McDonald, Xiaomei Yao. Interventions for enhancing medication adherence *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3
 19. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:566-77.
 20. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-1100.
 21. Martínez Moragón E, Perpiñá Tordera, Belloch Fuster A, de Diego Damiá A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 267-271.
 22. McClean AN, Howells J, Chaudri G, Boid G. Use of the Nijmegen Hyperventilation questionnaire and hyperventilation provocation test in a hospital asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A652.
 23. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaer N, and Aria Workshop Group. Impact on asthma. Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-S334.
 24. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1097-1098.
 25. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40: 865-871.
 26. ten Brinke A, Sterk PJ, Maselee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-818.
 27. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA Jr. The relationship between obesity and asthma severity and

- control in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:507-11.
28. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. National Heart, Lung, Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 405-13.
 29. Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, et al. ENFUMOSA Study Group. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:954-9
 30. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:897-906.
 31. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13: 654-659.
 32. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434-440.
 33. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L for the TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-975.
 34. Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffman F, Kennedy SM, for the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA). Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440-445.
 35. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
 36. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon E, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-1311.
 37. Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest.* 2006;129:661-8.
 38. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:127-33.
 39. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J.* 2005;25:552-63.
 40. Braido F, Baiardini I, Stagi E, Piroddi MG, Balestracci S, Canonica GW. Unsatisfactory asthma control: astonishing evidence from general practitioners and respiratory medicine specialists. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:9-12.
 41. Panettieri RA Jr, Spector SL, Tringale M, Mintz ML. Patients' and primary care physicians' beliefs about asthma

- ma control and risk Allergy Asthma Proc. 2009;30:519-28.
42. Plaza V, Bolívar I, Giner J, et al. [Knowledge of and attitudes and adherence to the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA) among Spanish health care professionals: the GEMA test Project] Arch Bronconeumol. 2008;44:245-51.
 43. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:2341-51.
 44. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, et al. Normativa para el asma de control difícil. Arch Bronconeumol 2005; 41: 505-515.
 45. Wenzel S. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. Clin Chest Med 2006; 27: 29-40.
 46. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:315-23.
 47. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on- therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) INNOVATE Allergy 2005;60:309-316.
 48. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax. 2007; 62: 1043-9.
 49. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003269.
 50. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. Eur Respir J. 2008;31:1379-80.
 51. Park HW, Yang MS, Park CS, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy. 2009 May;64(5):778-83.
 52. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 148-55.
 53. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. Thorax. 2005; 60: 1012-8.
 54. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. N Engl J Med. 2006; 354: 697-708
 55. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. Thorax. 2008; 63: 584-91.

56. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of TNF- α Blockade in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:549-58.
57. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:601-5.
58. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985-93.
59. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973-84.
60. Torrego Fernandez A. Termoplastia bronquial en el tratamiento del asthma. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 85-91.
61. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1327-37.
62. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jan 15;181:116-24.
63. Bel EH. Bronchial thermoplasty: has the promise been met? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:101-2.



Fenotipos en el asma

SANTIAGO QUIRCE GANCEDO

Resumen

El asma es un síndrome heterogéneo constituido por diversos fenotipos. A pesar que desde hace tiempo se sabe que el asma tiene diferentes subtipos, la definición precisa de los mismos ha sido muy difícil hasta el momento. Es importante mejorar la caracterización de estos fenotipos para ampliar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y para poder relacionar los distintos genotipos con las manifestaciones clínicas y las distintas formas de presentación de este síndrome. Hasta ahora se ha hecho mucho énfasis en la clasificación del asma según los desencadenantes o la intensidad y frecuencia de los síntomas y las exacerbaciones. Como la etiología de la enfermedad, su inicio, la progresión y la gravedad de la misma varían enormemente entre pacientes, es difícil dilucidar la contribución relativa de los factores genéticos. Puesto que la heterogeneidad genotípica y fenotípi-

ca es inherente al asma, los pacientes que presentan determinados fenotipos de la enfermedad deben recibir terapias adecuadas y específicas. Cada vez existen más estudios que relacionan la genética con los mecanismos de la enfermedad y con la respuesta terapéutica. El advenimiento de tratamientos específicos para las distintas formas del asma (ej. grave/refractaria, eosinofílica, alérgica) ha renovado el interés en la correcta identificación de los fenotipos clínicos de este síndrome.

Introducción

El asma es un síndrome clínico conocido desde hace mucho tiempo, pero los conceptos sobre el mismo han ido evolucionando notablemente. En 1859, Henry Hide Salter¹ describió el asma 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 estímulos²”. La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), considera que el asma es “un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes³”. Desde un punto de vista pragmático, GEMA define al asma 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”. Los conceptos actuales de la enfermedad sugieren que el asma es un síndrome complejo que engloba a varios fenotipos.

El avance en nuestra comprensión del asma a lo largo de los últimos 30 años se debe, en buena medida, al progreso que ha tenido lugar en los métodos y técnicas de estudio disponibles. 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 anatomopatológicos característicos del asma⁴. El infiltrado inflamatorio se caracteriza por la presencia de mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T con un perfil inflamatorio Th2⁵. El examen citológico del esputo (bien sea espontáneo o inducido), que es una técnica no invasiva, ha permitido la clasificación del asma en función del componente inflamatorio predominante de una forma sencilla y rápida. De los avances que se ha producido en el conocimiento de la patogénesis del asma el más importante es, muy probablemente, la identificación de su componente inflamatorio y de cómo este aspecto se asocia a la HRB y a la cronicidad de la enfermedad⁶. 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 enfermedad⁷. En la actualidad se sabe que determinados factores genéticos tienen un papel prioritario en la aparición de atopia, habiéndose identificado algunos genes responsables, si bien muchas de las asociaciones genéticas descritas en asma son comunes a todas las enfermedades alérgicas⁸. Posiblemente los factores ambientales sean más importantes a la hora de determinar el que un paciente atópico padezca asma, mientras que los factores genéticos condicionan la gravedad de la expresión del cuadro y la amplificación de la respuesta inflamatoria⁹.

El asma bronquial puede clasificarse en varios grupos o fenotipos según diferentes criterios (tabla I). Por fenotipo se entiende las características visibles de un organismo que resultan de la interacción en-

TABLA I
Fenotipos del asma según diferentes criterios de clasificación

Fenotipos clínicos y fisiopatológicos

- Basados en la gravedad
- Proclives a las exacerbaciones
- Con obstrucción crónica al flujo aéreo
- Resistentes al tratamiento
- Definidos por la edad de comienzo

Fenotipos definidos por los desencadenantes

- Aspirina y AINE
- Alérgenos ambientales comunes
- Alérgenos ocupacionales
- Ejercicio
- Menstruación

Fenotipos inflamatorios

- Eosinofílico
- Neutrofílico
- Paucigranulocítico

tre su dotación genética y el ambiente. La clasificación más antigua del asma se basa en la etiología, las más modernas, sobre todo desde la publicación de las guías de manejo del asma, lo hacen según los niveles de gravedad. También se puede clasificar el asma según la tendencia evolutiva de la obstrucción bronquial (hacia la limitación fija o no). Otras divisiones del asma se realizan según la edad de comienzo o las enfermedades asociadas (comorbilidades)¹⁰.

La figura 1 muestra la relación propuesta entre el fenotipo del asma, la gravedad y el control de la enfermedad¹¹.

Clasificación etiológica

Se realiza según la causa probable y el mecanismo implicado en el desencadenamiento del asma. En el año 1928 Rackemann¹² hizo la conocida clasificación dividiendo el asma en extrínseca (o alérgica) e intrínseca (no alérgica), la cual sigue siendo ampliamente utilizada.

ASMA EXTRÍNSECA

Este tipo de asma está causada por agentes externos, bien sean sustancias comunes o presentes en el medio laboral (asma ocupacional). Es el denominado asma alérgica, que tiene su origen en una re-

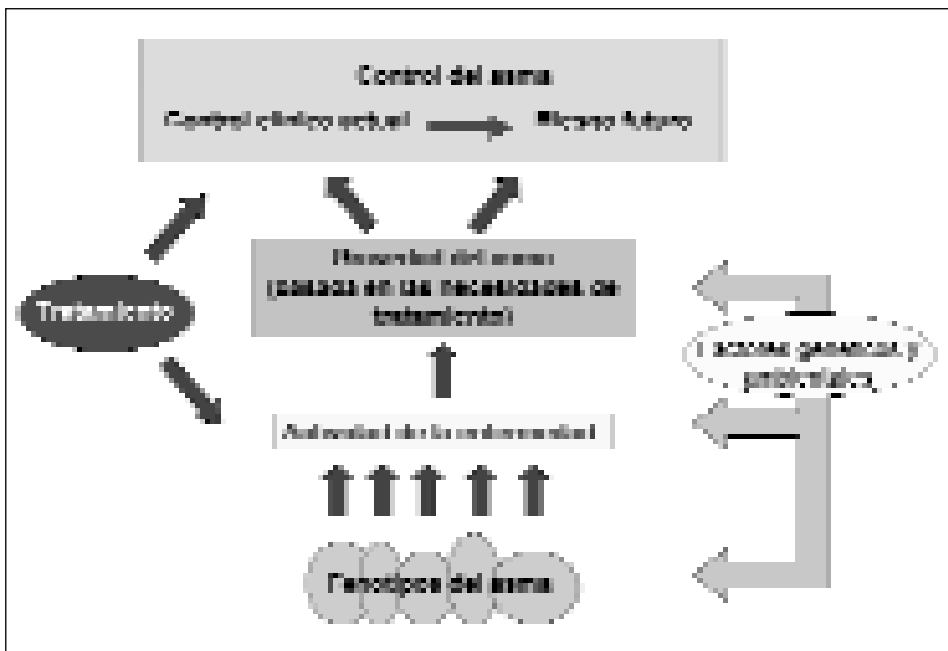


Figura 1.- Relación entre el fenotipo del asma, la gravedad y el control. El grado de control del asma resulta de la interacción entre el fenotipo subyacente, el ambiente (genético y externo) y la respuesta al tratamiento. (Adaptado de ref. 11).

acción inmunitaria. Generalmente hay un mecanismo mediado por inmunoglobulina IgE (en ese caso también llamada *asma atópica*), pero pueden intervenir otros mecanismos inmunitarios, como la inmunoglobulina IgG o linfocitos específicos. Es la más frecuente, estimándose que aproximadamente el 75% de los casos de asma tienen una base alérgica¹³. En algunas ocasiones no participa en la patogenia del asma extrínseca ninguna reacción inmunitaria, sino que se debe a un mecanismo irritativo o farmacológico, lo que a veces se observa en el asma de origen ocupacional (ej. asma por irritantes, RADS). Son muy ilustrativas las descripciones del asma alérgica realizadas en 1932 por el Dr. Jiménez Díaz¹⁴, denominándolas “asmas estacionales” (pólenes), y “asmas marítimos o de costas” (probablemente por ácaros y hongos). En la actualidad hay descritos numerosos aeroalérgenos, siendo los ácaros y los pólenes los más importantes, aunque los de origen laboral tienen un papel cada vez más relevante. El asma extrínseca suele comenzar antes de los 30 años, es más frecuente en varones, en general hay antecedentes personales o familiares de atopia, y habitualmente tiene una mejor evolución que el asma no alérgica¹⁵.

ASMA INTRÍNSECA

También se denomina asma no alérgica. En estos pacientes no es posible demostrar sensibilización a alérgenos conocidos. Es menos frecuente que el asma extrínseca, constituyendo aproximadamente el 25-30% de los casos. Predomina en el sexo femenino y en la edad adulta, comenzando en general por encima de los 30 años. No suele haber antecedentes personales ni familiares de atopia. Aunque la IgE se encuentra elevada más frecuentemente en el asma extrínseca, en ocasiones tam-

bién aparece elevada en la intrínseca, especulándose con una producción local de esta inmunoglobulina.

Habitualmente este tipo de asma cursa con una peor evolución, mayor gravedad y tasa de córtico-dependencia, y una frecuente asociación con poliposis nasal e hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹⁵. Las principales características del subfenotipo de asma con hipersensibilidad a AINE, también denominado “enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)” se muestran en la tabla II¹⁶.

Clasificación según la gravedad

Tal como se ha señalado previamente, el asma es un síndrome clínico que se caracteriza por una gran variabilidad en su expresión y gravedad. La clasificación de gravedad del asma se efectúa en varios niveles que van del asma intermitente leve al persistente grave y que corresponden a 5 a 6 escalones terapéuticos^{2,3}. Cuando no responde adecuadamente al tratamiento se habla de asma refractaria o de control difícil (tabla III,¹⁷). Las clasificaciones del asma según su gravedad están basadas en las características clínicas, que incluyen la frecuencia de síntomas, el uso de broncodilatadores de acción corta a demanda, la función pulmonar y las necesidades de medicación^{2,3}. La asunción principal en estos esquemas de clasificación es que todos los pacientes dentro de un determinado nivel de gravedad tienen unas características de la enfermedad y un riesgo de futuras exacerbaciones del asma similares, y que, por

TABLA II
Asma con hipersensibilidad a AINE o
enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)

Síntomas de asma y rinitis con AINE
Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
Comienzo en la edad adulta
Escasa respuesta a los corticosteroides
Cisteinil leucotrienos aumentados en pulmón y orina

TABLA III. Criterios de asma grave refractaria* 17

Criterios principales

1. Tratamiento continuo o casi continuo con corticoides orales (=50% del año)
2. Necesidad de tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados

Criterios secundarios

1. Necesidad de tratamiento diario adicional con otro medicamento controlador (e.j. agonista β_2 de acción prolongada, teofilina o antagonista de leucotrienos)
2. Los síntomas de asma requieren uso de agonistas β_2 de acción rápida todos o casi todos los días
3. Obstrucción bronquial persistente ($FEV_1 < 80\%$ teórico, variabilidad circadiana del $PEF > 20\%$)
4. Una o más visitas urgentes por asma al año
5. Tres o más ciclos de corticosteroides al año
6. Empeoramiento rápido con una reducción de la dosis de corticoides orales o inhalados =25%
7. Asma de riesgo vital en el pasado

**Es necesario cumplir al menos un criterio principal y dos secundarios.*

tanto, deberían ser manejados con el mismo régimen terapéutico. Sin embargo, esta aproximación tradicional no tiene en cuenta los subtipos de asma dentro de cada nivel de gravedad del asma, ni los existentes de forma transversal entre los mismos. Además, esta forma de clasificación asume que los pacientes con asma que son clasificados como intermitentes, leves, moderados o graves responden de manera similar a la terapia, aunque las estrategias óptimas de tratamiento no siempre logran el control, especialmente en los pacientes con asma más grave (o de control difícil). En la tabla IV se muestran los principales tipos de asma según la gravedad y en la tabla V las características de los subtipos del asma grave^{18, 19}.

Clasificación según el patrón inflamatorio

El asma también se ha clasificado según el tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio de las vías respiratorias inferiores. Aunque lo más característico es el predominio de eosinófilos (que por lo general es un marcador de buena respuesta a los corticosteroides), en ocasiones se observa un número elevado de neutrófilos, de ambos tipos celulares, o de ninguna de estas células inflamatorias (asma paucigronulocítica), tal como se muestra en la tabla VI¹⁸.

La figura 2 (A, B y C) muestra distintos fenotipos del asma según el patrón inflamatorio predominante y la respuesta a los corticosteroides, usando diagramas de Venn¹⁸.

TABLA IV. Fenotipos según gravedad¹⁸

Asma persistente leve-moderada (por lo general fácilmente controlable)

Asma persistente grave y de control difícil

- Enfermedad variable con exacerbaciones frecuentes y/o graves
- Obstrucción al flujo aéreo más pronunciada, estacionaria o progresiva

TABLA V. Subfenotipos del asma grave (adaptado de ref. 18 y 19)

- **Proclives a exacerbaciones graves:**

- Presentan mayor HRB a metacolina/histamina y respuesta a broncodilatadores
- Más eosinófilos en el esputo
- Más efectos adversos por los corticosteroides
- Un FEV₁ normal o ligeramente inferior del teórico
- Desencadenantes: rinosinusitis, AINE, menstruación...
- Comienzan a edad más temprana
- Más probable que sean alérgicos

- **Con obstrucción fija al flujo aéreo:**

- Disminución progresiva del FEV₁
- Son menos alérgicos
- Mayor probabilidad de ser del género masculino
- Menos propensos a sufrir exacerbaciones graves
- La disminución del FEV₁ no se ve afectada por CI

Figura 2 (B).-

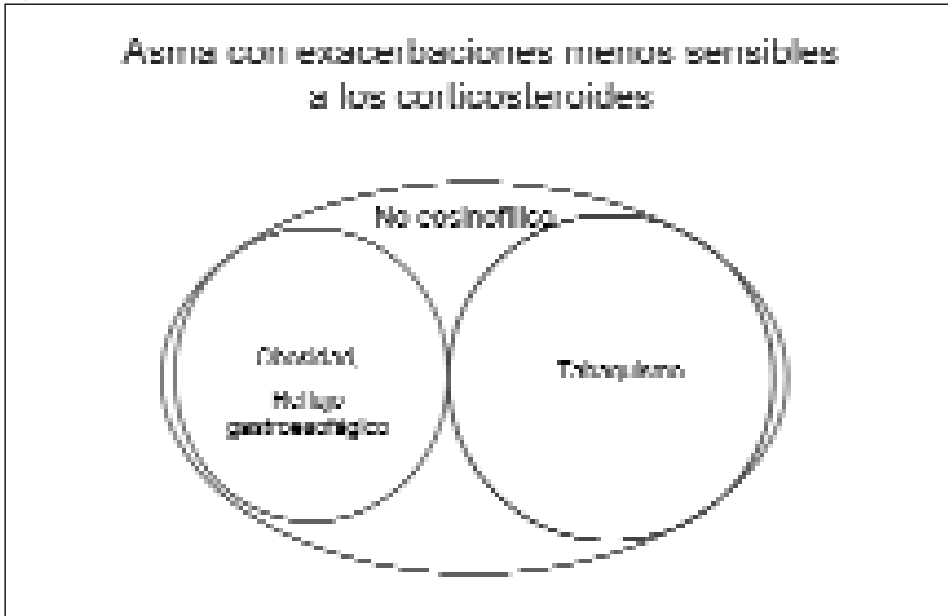


Figura 2 (C).-



Figura 2 (A, B, C).- Diagramas de Venn que muestran diversos fenotipos del asma en función del patrón inflamatorio, de la respuesta a los corticosteroides, y de la presencia de obstrucción fija al flujo aéreo. (Adaptado de ref. 18).

Identificación de fenotipos mediante análisis cluster o en racimo

Análisis de Haldar et al²⁰

La clasificación del asma se ve complicada por la naturaleza multidimensional de la enfermedad. Además, el tratamiento efectivo del asma se ve obstaculizado por la heterogeneidad de sus características fisiopatológicas y alteraciones moleculares, sobre todo las asociadas con el asma refractaria. Haldar et al²⁰ han señalado que es necesario un sistema coherente de clasificación del asma, que incorpore su multidimensionalidad, para identificar los modelos que diferencien subgrupos claros de la enfermedad. Esto debería proporcionar un marco adecuado para identificar los distintos fenotipos, y poder relacionarlos con las alteraciones fisiopatológicas específicas que predigan la respuesta a terapias concretas y que ayuden a enfocar mejor los estudios genéticos y moleculares. Recientemente se ha postulado que el análisis de tipo cluster podría ser aplicado para clasificar los fenotipos clínicos del asma. Este análisis se refiere a un grupo de algoritmos matemáticos multivariantes que de forma genérica realizan dos funciones distintas: 1) requisito de semejanzas entre individuos dentro de una población sobre la base de variables múltiples especificadas, 2) agrupación de los individuos en racimos o clusters, de modo que las semejanzas entre miembros de los mismos clusters sean fuertes y entre clusters diferentes sean débiles. Estos autores²⁰ han aplicado un análisis cluster “k-means” para clasificar dos poblaciones de asma distintas: un grupo de pacientes con asma leve o moderada recluta-

dos en atención primaria, y un grupo procedentes de atención secundaria o especializada que cumplía los criterios de asma refractaria¹⁷. Además, la importancia clínica de estos clusters fue evaluada en una cohorte independiente de pacientes con asma refractaria, que participaron en un estudio aleatorizado que comparaba una estrategia de tratamiento con titulación de la dosis de corticosteroides para mantener un recuento de eosinófilos en el esputo normal, con un protocolo de tratamiento convencional²¹.

Los pacientes tratados en atención primaria tenían, comparados con la población con asma refractaria, un asma más leve, muchos menos síntomas, menos disfunción de la vía aérea, niveles inferiores de inflamación eosinofílica, y recibían una dosis media de corticosteroides inhalados (CI) considerablemente inferior. En la población procedente de **Atención primaria** el modelo que mejor encajaba era uno de tres clusters (figura 3):

Cluster 1: describe un subgrupo de pacientes con asma atópica de inicio temprano. Este grupo tenía evidencia de disfunción de la vía aérea, síntomas e inflamación eosinofílica. Comparado con los otros subgrupos de atención primaria, esta cohorte se asociaba con un número considerablemente mayor de asistencia previa al hospital y de exacerbaciones del asma que requirieron corticosteroides orales.

Cluster 2: describe un subgrupo de pacientes obesos con predominio femenino, síntomas de asma, y ausencia de inflamación eosinofílica bronquial.

Cluster 3: fue etiquetado de asma benigna porque los casos incluidos en este subgrupo tenían escasa evidencia de enfermedad activa. Los síntomas

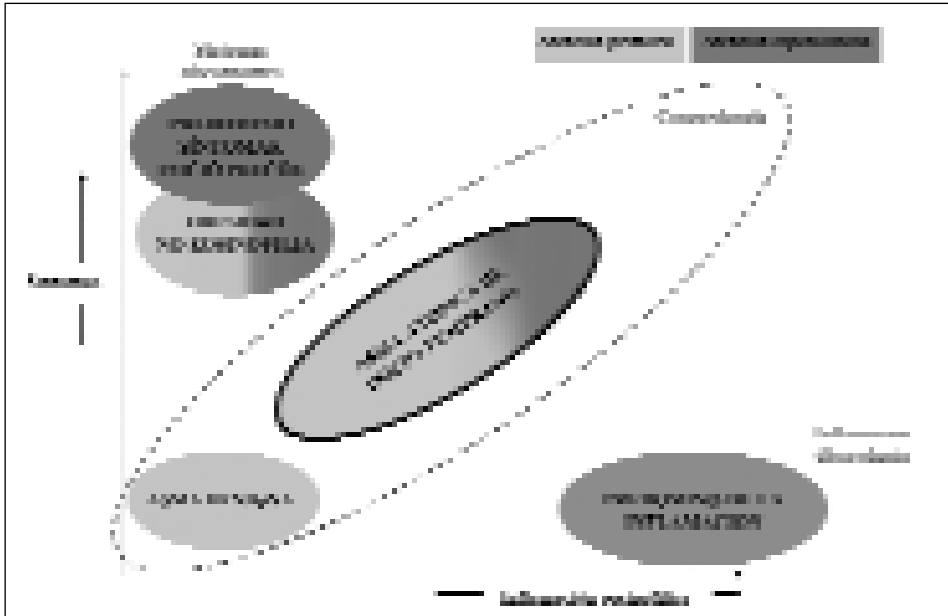


Figura 3.- Fenotipos clínicos del asma identificados mediante análisis cluster en pacientes con asma tratados en atención primaria y especializada. Los clusters se han representado en función de la intensidad relativa de los síntomas de asma y de la inflamación bronquial. Ver texto para explicación. (Adaptado de ref. 20).

de asma, la inflamación de la vía aérea, y las pruebas de función pulmonar estaban con frecuencia dentro de los límites normales. El 58% de los pacientes de este grupo no tenía HRB en el momento de la evaluación. Estos pacientes tenían muy escasas exacerbaciones del asma y necesidad de asistencia hospitalaria.

En los pacientes tratados en **Atención secundaria o especializada**, que en su mayor parte presentaban asma refractaria, se identificaron cuatro clusters (figura 3):

Clusters 1 y 2: tenían un perfil muy parecido a los respectivos grupos de atención primaria. Así, el asma atópica de inicio temprano y el asma no eo-

sinofílica en pacientes obesos, eran comunes en las poblaciones con asma en todo el espectro de gravedad. La diferencia principal entre los clusters en cada población era la diferencia en las medidas objetivas de gravedad de la enfermedad. En comparación con los pacientes de atención primaria, los pacientes con asma atópica de inicio temprano tratados en atención especializada tenían mayor disfunción de la vía aérea, más síntomas e inflamación eosinofílica bronquial, y recibían dosis más altas de CI.

Los clusters 3 y 4 son específicos de la población de asma refractaria y ambos mostraban una marcada discrepancia entre la inflamación eosinofílica y los síntomas de asma.

Cluster 3: se caracteriza por un inicio temprano, con predominio de síntomas de asma y mínima inflamación eosinofílica.

Cluster 4: describe un grupo con predominio de inflamación eosinofílica y pocos síntomas, enfermedad de inicio tardío, y una mayor proporción de hombres.

El análisis cluster se realizó también con los datos basales de 68 pacientes de un estudio prospectivo. Se identificaron tres clusters en esta muestra, comparables con los grupos observados en la población de asma refractaria. El estudio original²¹ mostró una reducción significativa de la frecuencia de exacerbaciones graves en la rama con tratamiento guiado por el esputo, sin diferencia significativa en el uso de corticosteroides entre los grupos. El análisis específico de este grupo reveló que todo el beneficio en la prevención de exacerbaciones ocurrió en los pacientes con marcada inflamación eosinofílica.

El análisis de Haldar et al²⁰ sugiere que el manejo del asma basándose en los síntomas es especialmente efectivo en el asma leve-moderada, en los pacientes con asma atópica de inicio temprano y con asma benigna, en los que existe buena concordancia entre la inflamación y los síntomas. Sin embargo, la discordancia entre estos dominios (síntomas e inflamación) es una característica frecuente del asma refractaria y es también un rasgo del asma del paciente obeso, con predominio de síntomas y no eosinofílico, tratado en atención primaria. En los fenotipos de asma con predominio sintomático y escasa inflamación, la etiología de los síntomas es multifactorial y no está estrechamente relacionada con la inflamación eosinofílica subyacente de la vía aérea. En este subgrupo pue-

de producirse un sobretratamiento con corticosteroides. Por el contrario, el fenotipo con predominio de la inflamación puede ser infratratado si nos guiamos sólo por los síntomas, conduciendo a una inflamación eosinofílica incontrolada que se asocia con un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones graves del asma.

Análisis de Moore et al²²

El estudio del Programa de Investigación en Asma Grave (SARP) incluye pacientes con asma persistente a los que se ha sometido a una detallada caracterización fenotípica. Moore et al²² han realizado un análisis final que incluyó a 726 pacientes mayores de 12 años que tenían datos completos para las 34 variables fenotípicas analizadas; 304 de estos pacientes cumplían los criterios de la ATS para el asma grave/refractaria¹⁷. Usando el método de análisis cluster acumulativo se generó un dendrograma. Se identificaron cinco grupos diferentes (clusters) de sujetos con asma, quienes se diferenciaban en parámetros clínicos, funcionales e inflamatorios. De las 11 variables más importantes que determinan la asignación a los clusters individuales, seis son pruebas de función pulmonar, dos están relacionadas con la edad (edad de inicio y duración del asma), dos son variables compuestas que reflejan el uso de medicación (corticosteroides, agonistas β_2), y otra es el género. En este análisis cluster, la combinación del FEV₁ prebroncodilatador y postbroncodilatador es la que mejor diferencia los clusters más leves^{1 y 2} de los grupos más graves^{4 y 5}. La figura 4 muestra el árbol de análisis que permite distinguir los fenotipos, y en la figura 5 se representan los principales fenotipos identificados.



Figura 4.- Árbol de análisis. Utilizando tres variables (FEV1 basal, FEV1 máximo "Max" tras inhalación de 6 a 8 puffs de salbutamol, y edad de comienzo del asma) los pacientes pueden ser asignados a los 5 clusters que van desde el asma leve (Cluster 1) a las formas más graves del asma (Clusters 4 y 5). (Adaptado de ref. 22).

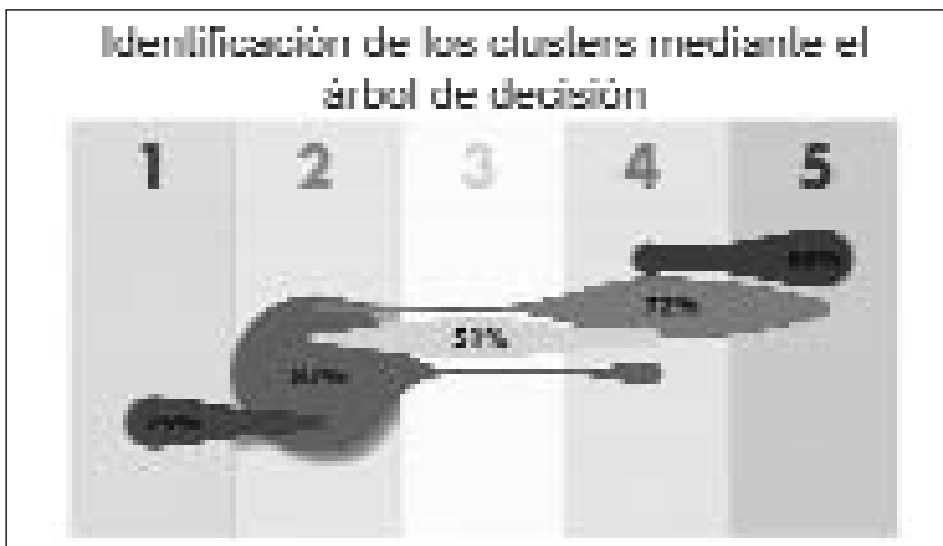


Figura 5.- Mediante el algoritmo generado por el árbol de análisis, el 80% de los pacientes se asignan correctamente a uno de los clusters de gravedad. 1 = asma atópica leve; 2 = asma atópica leve a moderada; 3 = asma no atópica de comienzo tardío; 4 = asma atópica grave; 5 = asma grave con obstrucción fija al flujo aéreo. El tamaño de cada figura es proporcional a la frecuencia de un determinado cluster. Se muestra el porcentaje de pacientes que es correctamente asignado a cada cluster. (Adaptado de ref. 22).

Cluster 1: El 15% de los pacientes fue agrupado en el cluster 1. Este cluster se caracteriza por incluir sujetos más jóvenes, predominantemente mujeres, con asma atópica de comienzo en la infancia, y función pulmonar normal. El 40% de estos sujetos no recibía ningún tratamiento de mantenimiento, y aquellos que estaban con tratamiento para el asma recibían habitualmente uno o dos medicamentos controladores, lo más frecuente una combinación de CI y agonistas beta2 de acción prolongada. La utilización de servicios sanitarios debido al asma en este grupo era infrecuente (casi el 70 % no refería visitas urgentes al médico ni visitas al departamento de urgencias, ciclos de corticosteroides orales, ni hospitalizaciones en el año previo). El 30 a 40% de los pacientes del cluster 1 referían síntomas y uso de broncodilatadores a demanda a diario. Este grupo incluye a los sujetos más jóvenes y potencialmente más activos, sugiriendo que los síntomas puedan estar principalmente relacionados con el ejercicio.

Cluster 2: constituye el grupo más grande (44% de los pacientes). Este cluster consiste en pacientes ligeramente más viejos, dos terceras partes de los cuales son mujeres, con asma atópica de comienzo principalmente en la infancia. Este grupo se distingue por una función pulmonar basal (pre-broncodilatador) que es relativamente normal (el 65% con un $FEV_1 > 80\%$ teórico) o que revierte a la normalidad ($> 80\%$ teórico) en casi todos los sujetos (el 94%). El uso de medicación es más frecuente en este grupo, con menos sujetos que no reciben fármacos de mantenimiento (26 %), una tendencia al uso de un número mayor de medicamentos controladores (el 29% recibía tres o más medicamentos), y dosis más altas del CI (el 28% a dosis altas). La utilización de recursos sanitarios,

los síntomas de asma y el uso de salbutamol a demanda era similar a los observados en el cluster 1, a pesar de que el cluster 2 era tratado con un mayor número de medicamentos para el asma.

Cluster 3: es el grupo más pequeño (8% de los pacientes). Es marcadamente diferente de los otros clusters y consta principalmente de mujeres más mayores (edad media 50 años; rango 34–68 años) con el índice de masa corporal más alto (58% con $IMC > 30$) y asma de inicio tardío (todos mayores de 23 años), con menor probabilidad de ser atópicos (64%). A pesar de una menor duración del asma, los sujetos de este cluster tienen una función pulmonar disminuida (71% con $FEV_1 < 80\%$), y sólo el 64% es capaz de alcanzar este valor tras inhalación de broncodilatadores. Estos pacientes reciben pautas de tratamiento complejas, encontrándose más de la mitad en tratamiento con tres o más medicamentos controladores (uno de los cuales es con frecuencia un CI a dosis altas) y el 17% recibe corticosteroides sistémicos de forma regular. A pesar de recibir más tratamiento, estos pacientes refieren más utilización de servicios sanitarios (especialmente ciclos de corticosteroides sistémicos) y síntomas diarios de asma, que se aproximan a la intensidad descrita por los pacientes de los clusters 4 y 5.

Clusters 4 and 5: el 33 % restante de los pacientes se agrupa en los clusters 4 y 5. Casi el 70% de los sujetos en el cluster 4 y el 80% de los sujetos en el cluster 5 cumple los criterios de la ATS para asma grave¹⁷. Los pacientes se distribuyen a partes iguales entre estos dos clusters, pero el cluster 4 se caracteriza por la representación equilibrada de ambos sexos, por tener muchos sujetos con asma de inicio en la infancia (72%) y enfermedad atópi-

ca (83%). El cluster 5 incluye más mujeres (63%), con inicio de la enfermedad generalmente posterior (69% inicio tardío) y menos atopia (66%). Los clusters 4 y 5 se caracterizan por una duración larga de la enfermedad, especialmente el cluster 5. Los clusters 4 y 5 se diferencian en el nivel de función pulmonar basal y en la magnitud de la respuesta a broncodilatadores. Los sujetos en el cluster 4 muestran reducciones severas de la función pulmonar basal (FEV_1 medio 57% predicho), pero el 40% de los sujetos muestra reversibilidad a valores prácticamente normales con 6 a 8 inhalaciones de salbutamol. Por contra, los sujetos en el cluster 5 tienen la mayor limitación al flujo aéreo basal (FEV_1 medio 43% teórico) y, a pesar de mostrar cierta reversibilidad en la prueba broncodilatadora, el 94% de los sujetos permanece con un $FEV_1 < 80\%$. En ambos clusters la función pulmonar está alterada a pesar del uso de múltiples medicamentos para el asma; del 55 al 70% recibe tres o más fármacos para el asma, y el 60 al 80% está en tratamiento con dosis altas de CI. Los sujetos en el cluster 5 estaban en tratamiento con corticosteroides sistémicos más frecuentemente (47%) que los del cluster 4 (39%). La utilización de recursos sanitarios era similar en ambos clusters; casi la mitad de los sujetos refería haber recibido tres o más ciclos de corticosteroides orales y un 25% adicional haber sido hospitalizados por una exacerbación grave el año previo. Casi el 40% de sujetos en los clusters 4 y 5 refería una historia de al menos un ingreso en UCI por exacerbación grave del asma a lo largo de su vida. Tal como era de esperar, el 70% de los pacientes de estos grupos presentaba síntomas de asma diarios y mala calidad de vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes del cluster 5 habían sido sometidos a cirugía nasosinusal.

Varios de los grupos (clusters 1, 2, y 4) tienen un predominio de sujetos atópicos con inicio del asma a edad temprana o en la infancia, lo que es coherente con la presencia de un fenotipo alérgico en el 76% de los pacientes. El asma de inicio tardío (después de los 12 años) y con menos frecuencia de atopia es más característica en los sujetos de mayor edad en los clusters 3 y 5, sugiriendo la existencia de otros mecanismos patogénicos no relacionados con la alergia. Independientemente de la edad del inicio, los sujetos con mayor duración de la enfermedad tienen asma más grave y una función pulmonar más afectada (clusters 4 y 5). Estos resultados sugieren que los pacientes con mayor tiempo de evolución del asma tienen más riesgo de desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo, sean alérgicos o no.

La interacción de asma y obesidad es compleja porque la obesidad puede empeorar el asma o simplemente aumentar los síntomas respiratorios. La obesidad ocasiona reducciones de FEV_1 y FVC, con un cociente FEV_1/FVC relativamente conservado, y estudios recientes sugieren que la hiperinflación dinámica es una posible casusa de la disnea observada en estos pacientes.

Los biomarcadores no fueron incluidos en este análisis cluster porque sólo se habían realizado en un subgrupo de los pacientes. Un estudio post hoc en este subgrupo de pacientes proporciona algunas pistas sobre los mecanismos fisiopatológicos que pueden estar relacionados con los diferentes fenotipos observados, sobre todo en los clusters 3, 4, y 5. Aunque los eosinófilos están presentes en el esputo de pacientes de estos tres clusters, los sujetos en el cluster 4 se caracterizan por marca-

dores clínicos de atopia elevados (pruebas cutáneas, determinaciones de IgE), sugiriendo que el mecanismo alérgico es importante en la inflamación eosinofílica de las vías aéreas en este grupo. En contraposición, los neutrófilos en el esputo también están elevados en el cluster 5, que incluye sujetos menos atópicos, con infecciones sinopulmonares frecuentes, sugiriendo la participación de mecanismos complejos, incluidos los efectos sistémicos de la obesidad. La persistente de la eosinofilia en los clusters 3, 4 y 5 a pesar del tratamiento con dosis altas de CI sugiere la posibilidad de cierta resistencia a los corticosteroides.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS ESTUDIOS DE HALDAR Y MOORE

Aunque los clusters descritos por Haldar et al²⁰ muestran similitud con los descritos por Moore et al²², hay diferencias importantes. Ambos análisis identifican a un grupo de pacientes obesos de edad más avanzada (sobre todo mujeres) con asma de inicio en la edad adulta y menos atopia (cluster 3), que representan aproximadamente el 10% de los pacientes con asma grave. También describen a un grupo de pacientes con asma grave, de inicio tardío, con menos atopia y una función pulmonar disminuida, pero los pacientes en el cluster 5 del estudio de Moore et al se caracterizan por presentar neutrófilos elevados en esputo y

una afectación significativa de la función pulmonar. En el análisis de Haldar et al también se describen dos clusters de asma grave atópica que se diferencian por el nivel de eosinofilia en el esputo y los síntomas.

El estudio de Moore et al revela tres clusters atópicos (clusters 1, 2, y 4) que se diferencian en la función pulmonar basal, la respuesta a broncodilatadores, las necesidades de medicación, utilización de servicios sanitarios, y síntomas de asma. Los clusters 1, 2, y 4 representan un espectro continuo del fenotipo alérgico en tres niveles de gravedad de la enfermedad, con los pacientes más graves incluidos en el cluster 4. La capacidad de identificar este subconjunto de asma grave atópica sin realizar una evaluación de la eosinofilia en el esputo es un hallazgo significativo de este análisis.

En definitiva, los clusters (o fenotipos) de asma detectados en ambos estudios apoyan la existencia de una notable heterogeneidad del asma y sugieren la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados, que a la postre determinan la inclusión en uno u otro cluster. Las características fenotípicas aparentemente divergentes observadas, sugieren la existencia de procesos fisiopatológicos diferentes que pueden condicionar las respuestas terapéuticas y afectar así el grado de control del asma.

Bibliografía

1. Salter HH. The pathology of asthma—its absolute nature. In: Brewis RAL, editor. *Classic papers in asthma*. London: Science Press Limited; 1990. pp: 106-42.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report*. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication No. 02-3659. Available at: www.ginasthma.com. 2007
3. Guía Española para el Manejo del Asma: GEMA 2009. *J Invest Allergol. Clin Immunol* 2010;20:suppl. 1
4. Djukanovic R. Bronchoscopy as a research tool for the study of asthma pathogenesis and effects of antiasthma drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(suppl):S41-5.
5. Howarth PH, Wilson J, Djukanovic R, et al. Airway inflammation and atopic asthma: a comparative bronchoscopic investigation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94:266-9.
6. Martinez F. Strategies for the primary prevention of asthma. En Agosti J, Sheffer A (eds). *Biotherapeutic approaches to asthma*. 2002;167: 1-16.
7. Holgate ST. Asthma: more than an inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:27-9.
8. Cookson WO, Moffat MF. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum Mol Genet* 2000;9:2359-64.
9. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S192-200.
10. Rodríguez F, Vega JM. Clasificación clínica y tratamiento global del asma. En: Asma. MRA Ed. Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM (Eds.). Vol II, pp: 215-30.
11. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
12. Rackemann FM. Studies in asthma: analysis of 213 cases in which patients were relieved for more than 2 years. *Arch Intern Med* 1928;41:346.
13. Greenberger PA. Asthma. En Grammer LC y Greenberger PA (Eds.): *Patterson's allergic diseases*, 6ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
14. Jiménez Díaz C. *El asma y otras enfermedades alérgicas*. Editorial España, Madrid 1932.

15. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D; EGEA Cooperative Group. Allergic vs non-allergic asthma: what makes the difference? *Allergy*. 2002;57:607-13.
16. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
17. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51
18. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
19. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
20. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-24.
21. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.



Participación de la vía aérea distal en la patogenia del asma

ALFREDO DE DIEGO DAMIÁ

Resumen

Las vías aéreas pequeñas es el término anatómico utilizado para describir a todos los bronquiolos con un diámetro menor de 2 mm. Su importancia en el asma se ha producido gracias a los estudios histológicos que muestra una similitud en los cambios inflamatorios y de remodelación muy similares a los que tiene lugar en las vías grandes. El mecanismo principal es el cierre de las vías aéreas en la que interviene tanto los fenómenos de obstrucción como los cambios en la distensibilidad del parénquima peribronquial. La consecuencia es una alteración en la distribución de la ventilación y la aparición de interacciones entre las unidades con zonas comunes. La curva de lavado de nitrógeno y el estudio de las resistencias con oscilometría de impulsos permitió conocer su existencia pero el desarrollo de nuevas técnicas de imagen como el TACAR o la resonancia magnética con gas polarizado son una fuente de in-

vestigación futura. Los nuevos fármacos capaces de alcanzar esta zona pueden ser en el futuro un cambio en el arsenal terapéutico.

Introducción

Las vías aéreas pequeñas es el término anatómico utilizado para describir la porción más distal del árbol bronquial, generalmente a partir de la 13ª generación, e incluye a todos los bronquiolos con un diámetro menor de 2 mm. La importancia de este área anatómica en la patogenia del asma ha adquirido un valor considerable en los últimos años, evolucionando desde ser considerada una "zona silente"¹ a representar el origen principal de las alteraciones en la función pulmonar y el foco de expresión de los fenómenos inflamatorios.

Antes de describir esta relación hay que recordar brevemente algunos conceptos sin los cuales no se entiende

su participación. El desarrollo del árbol bronquial humano se caracteriza por un patrón de división progresiva dicotómica que se extiende hasta 23 generaciones y cuya función principal es distribuir de una forma más o menos homogénea el flujo de aire hacia la zona de intercambio gaseoso². Este modelo supone una disminución en el diámetro de cada uno de sus elementos conforme aumenta el número de divisiones y un aumento en la superficie transversal ocupada por las vías aéreas pertenecientes a una misma generación. Si asumimos que en condiciones normales el flujo aéreo es igual en todo el árbol bronquial, al aumentar la sección transversal total del área ocupada por las vías distales se produce una disminución en la velocidad y una transformación en flujo laminar. Por el contrario, en las vías aéreas más grandes la velocidad del flujo aéreo es mayor y se convierte en flujo turbulento siendo dependiente de la densidad del aire. De acuerdo con este modelo, se propuso de forma teórica³ que la mayor resistencia al flujo aéreo tendría lugar en las primeras divisiones bronquiales mientras que las vías aéreas pequeñas sólo contribuirían al 10% de la resistencia total. Esta hipótesis fue corroborada de forma experimental utilizando catéteres de presión enclavados en distintas divisiones bronquiales, tanto en pulmones de diferentes animales^{4,5} como en pulmones humanos obtenidos post-mortem⁵. En ambos casos se confirmó que, en condiciones normales, las divisiones más periféricas apenas repercutían en la mecánica pulmonar.

Fisiopatología de la obstrucción en las vías aéreas distales

Los efectos que la obstrucción de las vías aéreas pequeñas tienen sobre las propiedades mecánicas

del pulmón fueron descritas hace ya más de tres décadas por Brown y cols^{6,7}. El diseño, llevado a cabo en animales a los que insuflaba partículas sólidas de distintos tamaños, permitía diferenciar la obstrucción provocada en las vías aéreas pequeñas de la que ocurría en las vías grandes. Los resultados dependieron de la existencia o no en las diversas especies animales de canales colaterales entre los bronquiolos respiratorios. En animales que carecían de canales, la oclusión del 50% de las vías aéreas pequeñas producía una reducción del 50% en la capacidad vital, y sin embargo, la resistencia al flujo aéreo sólo aumentaba en un 10%. En animales con ventilación colateral, la obstrucción no modificaba la capacidad vital y apenas aumentaba la resistencia periférica. Estos estudios concluían que la obstrucción de las vías aéreas pequeñas si bien no afectaba a la mecánica si que alteraba la distribución de la ventilación. La ausencia de efectos sobre la mecánica pulmonar hace difícil el estudio de su contribución individualizada mediante las pruebas habituales de estudio (espirometría o pletismografía). Las alteraciones en la distribución de la ventilación se investigaron entonces mediante la curva de lavado del nitrógeno. En condiciones normales, si se registra la concentración de nitrógeno en aire espirado mientras se inhala oxígeno al 100%, se observa que existe un incremento progresivo de su concentración hasta alcanzar una meseta que corresponde a la porción más distal de las vías aéreas. Si se obstruyen las vías aéreas pequeñas, este incremento no se produce de forma regular y en vez de una meseta se obtiene una pendiente creciente con un incremento final por aire procedente de los canales de comunicación colaterales. Este punto, considerado como el momento dónde se produce el cierre de las vías aéreas ha representado durante tiempo la mejor forma de demostrar la obstrucción

de las vías más periféricas (Figura 1). En el asma, esta técnica permitió conocer que las vías aéreas pequeñas no eran una zona tan silente cómo hasta entonces se creía.

Los efectos de la obstrucción sobre la mecánica pulmonar difieren en función del rango de frecuencias respiratorias en las que se produzcan. En este sentido, la disfunción de las vías aéreas pequeñas, fue definida por Woolcok⁷ en el año 1969, como aquella situación patológica que cursa con una compliancia pulmonar normal y escasa o ninguna alteración en las resistencias al flujo aéreo, que se modifican de forma significativa al variar la frecuencia en la que son analizadas. Las variaciones en la distensibilidad frecuencia-dependiente fueron demostradas precisamente en cuatro pacientes con asma, en los que se midió la compliancia pulmonar dinámica en un rango de frecuencias respiratorias desde una hasta 120 respiraciones por minuto. En este grupo la compliancia dinámica disminuyó un 25% con respecto a la estática al respirar a frecuencias altas. Al modificarse las constantes de tiempo en cada unidad, se produce una heterogeneidad en la distribución de la ventilación que es mayor cuanto más alta sea la frecuencia en la que se respira. En la Figura 2 se puede observar un registro de compliancia a diferentes frecuencias. Requiere de mucha laboriosidad y hoy en día sólo se estudia de forma experimental.

La relación entre la frecuencia y las alteraciones en la mecánica del pulmón son difíciles de estudiar mediante pletismografía como consecuencia de la interferencia de la contracción de los músculos respiratorios o la dificultad de realizar maniobras complejas. La medición de las resistencias mediante la técnica de oscilaciones forzadas ha permitido conocer mejor la contribución de las vías aéreas distales

a la resistencia total. Como antes se expuso, en el rango usual de frecuencias, la mayor parte de la resistencia corresponde a las vías grandes y en sujetos sanos no se detectan anomalías. En aquellos casos en los es posible detectar un aumento de las resistencias a frecuencias oscilatorias bajas, se ha demostrado mediante estudios experimentales que existe una obstrucción de las vías aéreas más pequeñas y un aumento en la heterogeneidad de la ventilación.

La contribución del componente pulmonar en las alteraciones mecánicas, bien sea en la interfase alveolar, por efecto del surfactante, o en el intersticio, dónde se produce una interdependencia del componente elástico peribronquial y septal, también han sido señaladas como lugar de origen de las alteraciones en las vías aéreas periféricas en el asma. Los trabajos pioneros de Ludwig y cols^{8,9} investigaron de forma diferencial la respuesta mecánica de las vías aéreas distales o del parénquima tras la estimulación con histamina y a distintas frecuencias de ventilación. En estos estudios se observó que utilizando frecuencias bajas de ventilación y a volúmenes altos existía un aumento en las resistencias periféricas tras la inhalación de histamina, tanto en su componente tisular como en el de las vías aéreas. El aumento en la resistencia debido a su componente tisular planteaba varias hipótesis, la más sencilla es que existiese una extravasación de líquido que afectase las propiedades elásticas intrínsecas del pulmón, sin embargo, los estudios histológicos no corroboraban esta idea; la segunda hipótesis, es que existiesen células con capacidad contráctil en el intersticio pulmonar que se verían estimuladas con la histamina. Esta estirpe celular, que se correspondería con la presencia de miofibroblastos en torno a los bronquiolos respiratorios no ha sido aún

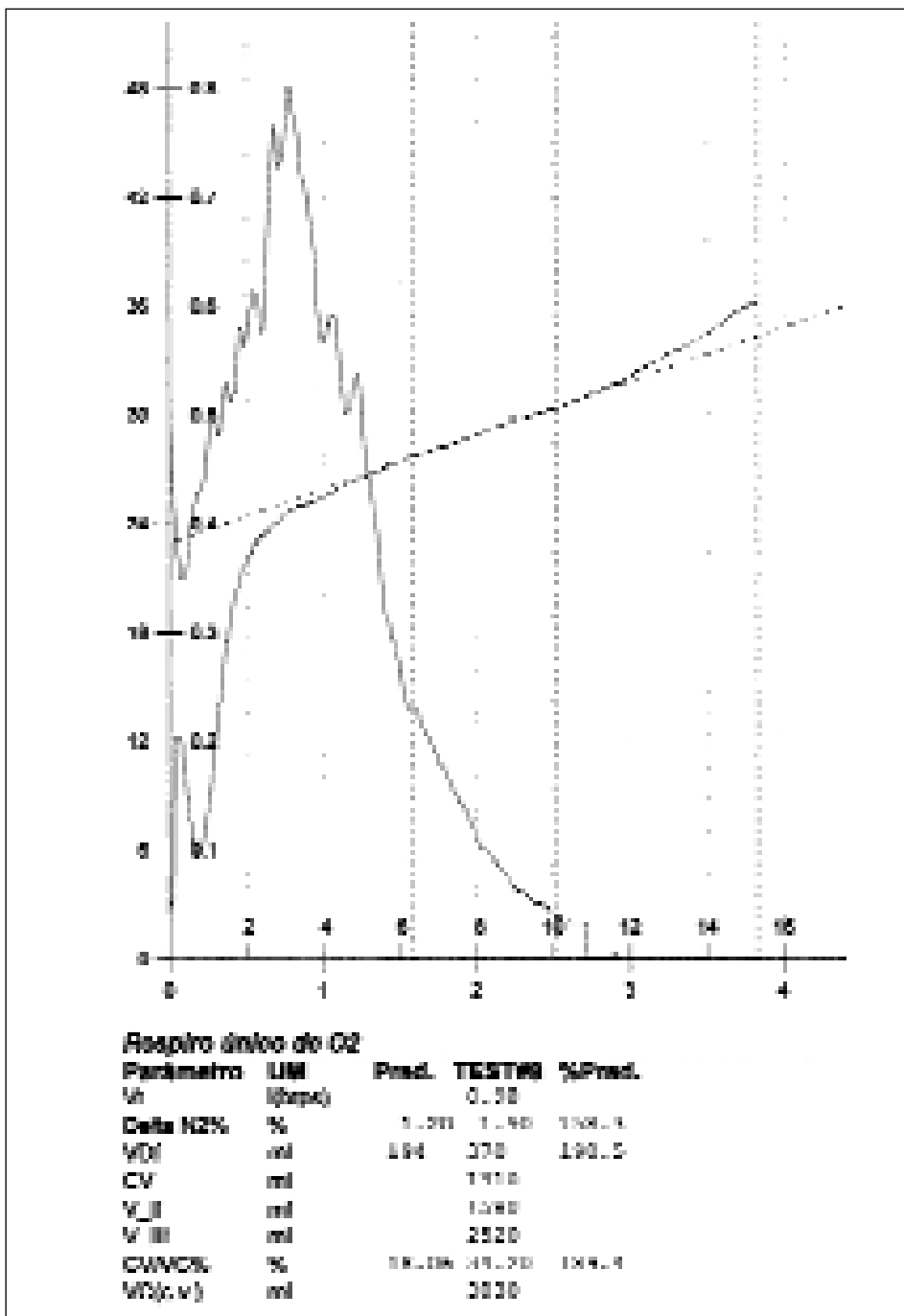


Figura 1.- Curva de Lavado de Nitrogeno con respiración única de paciente con asma bronquial.

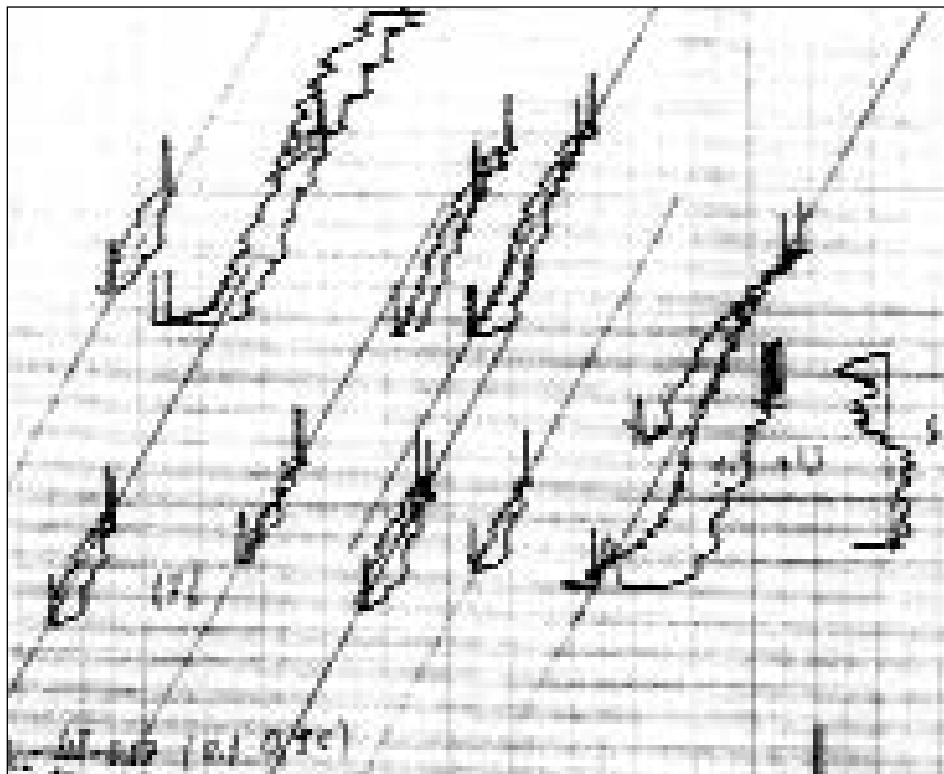


Figura 2.- Registro de compliance dinámica en paciente con asma bronquial.

bien definidos en su función. Finalmente, y quizás la causa más plausible fuese que las alteraciones en el surfactante junto con la oclusión de las vías aéreas produjesen un aumento en el cierre de las vías aéreas.

Efectos de la obstrucción en las vías aéreas distales en el asma

La contribución de las vías aéreas periféricas en la fisiopatología del asma ha sido analizada de una forma paralela a la incorporación de las técnicas diagnósticas. Los mecanismos que conllevan una

evidencia del cierre de las vías aéreas se resumen en la Tabla I. Al igual que ocurrían en los estudios experimentales, los primeros trabajos publicados trataban de medir directamente la resistencia en el interior de las vías aéreas. Así, el estudio directo mediante la utilización endoscópica de un catéter de presión retrograda, confirmó que en pacientes con asma existe un aumento en las resistencias periféricas que es significativamente mayor que la obtenida al medirla en las vías aéreas centrales¹⁰. En el año 1989, Wagner y cols.^{11;12} empleando una técnica similar y comparando los resultados entre sujetos sanos y pacientes con asma, demostró que a igualdad de FEV₁, las resistencias periféricas en pa-

TABLA I
Mecanismos que intervienen en el cierre de las vías aéreas periféricas

- Aumento en el volumen residual
- Aumento en el volumen de cierre
- Disminución en el FEV₁ a expensas de la FVC
- Aumento en la compliancia frecuencia-dependiente
- Aumento en la histéresis pulmonar
- Pérdida del efecto broncodilatador de la inspiración profunda
- Cambios en el surfactante pulmonar
- Desacoplamiento en la relación parénquima-vía aérea.
- Alteraciones en la distribución de la ventilación

cientes con asma eran superiores a las observadas en individuos sanos. En la misma línea, un estudio llevado a cabo por Ohri y cols¹³ en pacientes con asma asintomática en los que se medía la presión intrabronquial mediante un micromanómetro enclavado en el lóbulo inferior antes y después de una prueba de provocación con metacolina demostró que existe un aumento dosis-dependiente tanto en la resistencia de las vías aéreas centrales como en las periféricas.

El aumento de las resistencias periféricas en el asma se produce fundamentalmente como consecuencia de un aumento en el cierre de las vías aéreas. La causa de esta obstrucción es multifactorial

y en ella intervienen tanto la disminución de su luz por aumento en la respuesta contráctil del músculo liso, potenciada por el engrosamiento de la mucosa, como el colapso secundario a las alteraciones en la interfase alveolar y en la dependencia del intersticio peribronquial (Figura 3.)

El cierre de las vías aéreas tiene como consecuencia un aumento en el atrapamiento aéreo y una redistribución en la ventilación. El estudio de las pruebas de broncoprovocación ha servido para diferenciar el componente central o periférico en la respuesta bronquial frente a estímulos broncoconstrictores¹⁴. Cuando se realiza un test de provocación, algunos pacientes con asma responden con

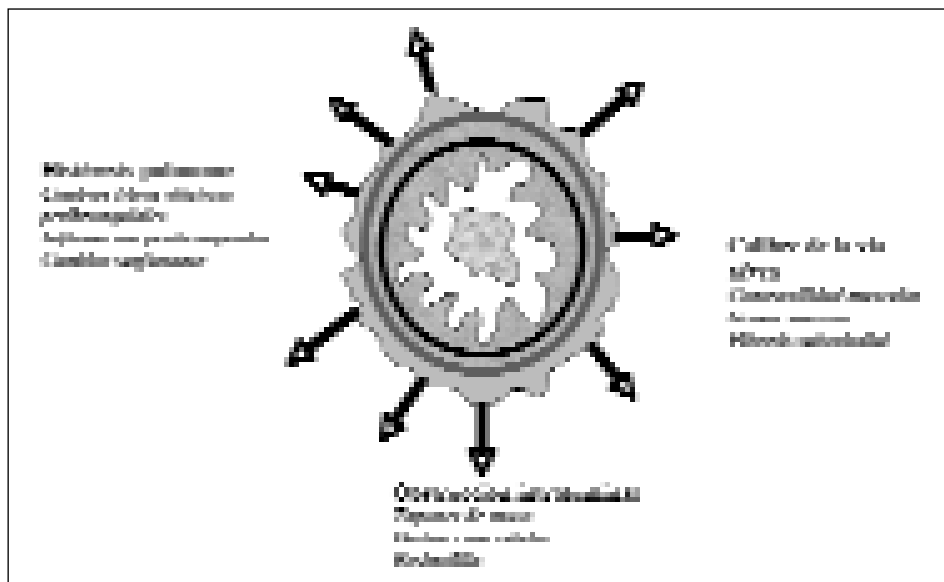


Figura 3.- Mecanismos que intervienen en el aumento de las resistencias periféricas en el asma.

una disminución aislada del FEV₁ sin cambios en la FVC mientras que en los pacientes con mayor participación de las resistencias periféricas la caída del FEV₁ se acompaña de una disminución de la FVC, como expresión del cierre de las vías aéreas. Este índice ha recibido el nombre de Delta FVC%. Cuando se ha tratado de correlacionar ambos parámetros, la PC20 y el descenso de la FVC para la PC20 no se ha observado relación. Esto es así porque, según los investigadores, ambos índices miden cosas diferentes. El parámetro que mejor representa la obstrucción de las vías aéreas pequeñas es la respuesta de la FVC en la PC20 (Delta FVC%).

Entre las causas que provocan la oclusión de las vías aéreas distales, la teoría inicialmente más extendida es la hipercontractilidad del músculo liso; los resultados de las pruebas de provocación, sin embargo, han puesto de manifiesto que la bronco-

constricción no es la causa del atrapamiento aéreo. En individuos sanos la estimulación con histamina o metacolina a dosis máximas no provoca el cierre de las vías aéreas, luego parece poco probable que por sí sea ésta la única causa que contribuye a la patología del asma.

Es posible que los efectos de contracción del músculo liso sobre la luz de las vías aéreas se vean amplificado por factores mecánicos internos como consecuencia de la inflamación bronquial y la remodelación.

La importancia de estas alteraciones en la mucosa y pared bronquial en la patología de la hiperreactividad en las vías aéreas pequeñas fue descrita de forma teórica por Wiggs¹⁵ en un modelo experimental. Según esta hipótesis el crecimiento de la mucosa, determinado por el depósito de colágeno y la

infiltración celular aumenta el número de pliegues en la cara interna de la estructura bronquial. En estas condiciones la contracción de la capa muscular potencia el cierre de las vías aéreas con diámetros más pequeños como es el caso de las vías aéreas periféricas. Se ha sugerido también que el cierre de las vías aéreas periféricas sea la consecuencia de la obstrucción intraluminal. En este sentido, se sabe que los tapones formados por mucina, fibrina y eosinófilos, no sólo ejercen un efecto obstructivo sino que también son capaces de modificar la composición del surfactante favoreciendo el colapso pulmonar, especialmente en volúmenes pulmonares bajos. Las modificaciones en la composición del surfactante en el asma aumentan la tensión superficial alveolar hasta cinco veces más, favoreciendo el colapso pulmonar. En este sentido, existen diversos trabajos que han relacionado la intensidad de la eosinofilia en el lavado broncoalveolar con las alteraciones en el surfactante. También se han encontrado diferencias entre la presencia de polimorfismos en los genes que codifican las proteínas del surfactante con las alteraciones en las vías aéreas periféricas. Quizás este aspecto explica los hallazgos observados tras la administración de β_2 -agonistas actuando no solo como relajantes del músculo liso sino también como liberadores de surfactante y estabilizadores de las vías aéreas.

La inflamación de las vías aéreas modifica no sólo la porción intraluminal sino también la zona externa y el intersticio peribronquial. La combinación de ambos procesos altera el comportamiento elástico pulmonar. La histéresis, una expresión de la resistencia viscosa tisular, se mide como la diferencia en la presión transmural entre la inspiración y la espiración a determinados volúmenes. La histéresis del árbol bronquial está directamente relacionado con el tono

muscular. La relación entre la histéresis y el volumen pulmonar sirve para diferenciar el componente de las vías aéreas y del parénquima en la resistencia periférica. En modelos experimentales de animales sensibilizados, se ha demostrado que la inflamación alérgica produce cambios en la histéresis. En modelos de rata, la hiperactividad bronquial se correlaciona más con un aumento en la elasticidad pulmonar más que en la resistencia de las vías aéreas.

En pacientes con asma el estudio de estas alteraciones se realiza mediante el análisis de la curva presión-volumen a diferentes volúmenes durante la inspiración y la espiración. La histéresis se mide por la diferencia entre ambas curvas y disminuye en los volúmenes bajos. Se sabe desde hace años que una inhalación profunda provoca una disminución de la histéresis, favoreciendo la apertura de vías colapsadas por medio de la broncodilatación. Este mecanismo que ocurre de forma fisiológica puede verse alterado en el asma. En pacientes con asma este mecanismo broncodilatador se pierde. Es similar a lo que se reproduce en sujetos sanos si respiran a volúmenes bajos sin inspiraciones profundas de tal forma que se hacen hiperreactivos.

La inhalación profunda, produce en condiciones normales una broncodilatación. La importancia de los fenómenos de la inspiración profunda sobre la broncodilatación fue un hecho analizado por Fish y cols¹⁶. En sujetos sanos, si se inhibe de forma voluntaria este mecanismo, haciéndoles respirar a volúmenes bajos, se produce un aumento en la hiperreactividad bronquial y el cierre de las vías aéreas. En el asma, la falta de efectividad de la inspiración profunda puede ser la consecuencia de una dificultad en dilatar las vías aéreas cerradas o en

reabrir unidades pulmonares colapsadas. En este supuesto la inflamación de la vía aérea y el edema peribronquial alteran la dependencia parénquima-vía aérea modificando la histéresis.¹⁷

Los efectos de la inflamación en las vías aéreas pequeñas se extienden más allá de la propia mucosa bronquial y afectan a la zona externa favoreciendo el desacoplamiento entre las vías aéreas y el parénquima pulmonar. La afectación conjunta de las vías aéreas pequeñas y el parénquima alveolar ha recibido el término de inflamación distal del pulmón. La correlación de estas alteraciones con los parámetros fisiológicos es escasa dada la dificultad de medir conjuntamente esta zona. Ingram et al¹⁸ propusieron la relación entre el flujo espiratorio máximo forzado en TLC respecto al obtenido en el 60% de la TLC, denominado índice M:P, como medida de la inflamación distal. Aunque se ha encontrado una correlación entre este parámetro y el contenido de células inflamatorias o proteínas del LBA en el asma, existen pocos estudios analizando su relación con la histopatología de las vías más pequeñas.

En un estudio realizado en 10 pacientes con asma persistente grave que fueron sometidos a biopsia transbronquial, Sutherland et al¹⁹ observaron que el grado de inflamación alveolar eosinofílica se correlacionaba de forma positiva con la TLC y el volumen de gas torácico, sin embargo no se encontraban relaciones con otros parámetros de afectación de la vía aérea distal ni tampoco con el índice M:P. Según los autores estos hallazgos corroboran que las medidas estáticas de atrapamiento de la vía aérea son superiores a las medidas dinámicas de flujo a la hora de evaluar la inflamación distal.

Hallazgos patológicos y remodelación distal en el asma

A pesar de las dificultades que se encontraron en los estudios anteriormente mencionados para demostrar que las vías aéreas periféricas son el lugar predominante de obstrucción al flujo aéreo en los pacientes asmáticos, los estudios histológicos, especialmente las muestras obtenidas con técnicas endoscópicas han corroborado que los cambios inflamatorios y estructurales de las vías aéreas no sólo afectan también a las vías más pequeñas sino que su intensidad en algunos casos es mayor.

Desde el punto de vista histológico, las vías aéreas pequeñas representan un continuo con las divisiones anteriores, en el que ha desaparecido ya cualquier resto de cartílago, el epitelio ha disminuido de grosor a expensas de un menor número de capas celulares y las glándulas secretoras han sido sustituidas por células secretoras. La capa muscular se mantiene de forma similar y aumentan los anclajes fibrosos entre la zona peribronquial y el parénquima pulmonar.

Los estudios patológicos realizados tanto en pacientes fallecidos de asma como en biopsias procedentes de piezas quirúrgicas han mostrado que las alteraciones inflamatorias y la remodelación afecta de forma similar a las vías aéreas grandes y pequeñas así como al parénquima pulmonar. En los primeros estudios postmortem llamaba la atención la oclusión de las vías aéreas por mucosidades densas constituidas por depósitos de fibrina, células inflamatorias, moco y células epiteliales descamadas. Los cambios en la pared bronquial incluían la dis-

rupción de las células epiteliales con destrucción celular, el engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno, la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y el aumento en el tamaño de las glándulas mucosas.

Los primeros estudios realizados por Carroll y cols.^{20,21} en autopsias de pacientes fallecidos con asma fatal examinaron la distribución de células inflamatorias a través del árbol bronquial en pacientes con asma fatal. En estas muestras se observaba un aumento en el número de eosinófilos y linfocitos en la mucosa bronquial que se distribuían por igual tanto en las vías aéreas grandes como en las pequeñas²². En estudios posteriores de piezas quirúrgicas obtenidas en pacientes con asma, Hamid y cols.²³ demostraron que la respuesta inflamatoria estaba compuesta principalmente por un aumento en linfocitos T (CD3+), eosinófilos totales (MBP+) y eosinófilos activados (EG2+). Cuando analizaron las diferencias en la composición celular se observó que en las vías distales existía un predominio significativo de los eosinófilos activados (EG2+). En trabajos posteriores^{24,25} se ha puesto de manifiesto también que en las vías aéreas distales existe un aumento en la expresión del RNAm de IL5, IL4, eotaxina y diversas quimioquinas.

Si se comparan la densidad y estirpe celular entre las muestras de pacientes fallecidos por asma con otros grupos de asma no fatal, se demuestra que el número de linfocitos estandarizados por el perímetro de la membrana basal es mayor en las vías aéreas menores de 6 mm pero sólo en los pacientes con asma no fatal. En pacientes fallecidos de asma, el infiltrado inflamatorio se extiende más allá de la capa muscular y afecta también las arteriolas pulmonares.

En un estudio comparativo de muestras bronquiales periféricas de pacientes con asma y EPOC el grupo de Kuwano²⁶ analizó de forma diferencial los hallazgos tanto en la mucosa como en el área peribronquial. Dividió la pared de las vías aéreas pequeñas en dos zonas, la exterior que comprende el espacio entre el músculo liso y la adventicia, y la zona interna, que es el espacio entre el músculo liso y la membrana basal. Cuando se comparan los pacientes con asma fatal con el resto de pacientes, se observó un aumento en el grosor de la pared de las vías aéreas que era significativamente mayor con respecto al asma no fatal. En el estudio de Carroll²² el grosor del área interna era similar entre pacientes con asma fatal y no fatal en las vías aéreas periféricas mientras que los pacientes con asma más grave presentaban un aumento en la capa exterior. El aumento de esta capa externa, bien sea a expensas de infiltración celular, crecimiento del músculo liso o de los vasos sanguíneos son la causa de la disociación entre las vías aéreas pequeñas y el parénquima circundante favoreciendo la contracción excesiva del músculo liso.

En pacientes con asma fatal, Mauad et al²⁷ demostraron que las fibras elásticas subepiteliales estaban más fragmentadas y que este hecho podría contribuir a la excesiva contracción del músculo liso. En un estudio comparativo postmortem de 15 pacientes fallecidos de asma y controles no asmáticos el mismo grupo analizó el número de ataduras alveolares y el contenido de fibras elásticas tanto en la capa externa peribronquial de las vías aéreas pequeñas como en el espacio intersticial alveolar. En los pacientes fallecidos por asma, existía un aumento en el número de anclajes alveolares por centímetro de perímetro de membrana basal y una disminución del contenido de fibras elásticas tanto

en la zona peribronquial como en los alveolos cercanos. Estas anomalías estructurales que habían sido ya publicadas por el grupo de Saetta en pacientes con EPOC en las que constituyen una de las causas principales de atrapamiento en el enfisema, se encontraban también en pacientes fallecidos por asma. Las consecuencias de estos hallazgos como pronosticó Macklem⁴ pueden ser definitivas para explicar el cierre de las vías aéreas en los pacientes más graves. El predominio de los fenómenos inflamatorios peribronquiales en las vías aéreas pequeñas en el asma es un hecho que le diferencia con otras enfermedades de los bronquiolos distales. El origen de estas diferencias puede radicar en la distinta aportación vascular de las capas internas y externas de las vías aéreas.

El aumento en la degradación de las fibras elásticas puede ser consecuencia tanto del aumento de enzimas degradadores como la metaloproteinasa 9 como de la disminución del inhibidor de la MMP1. Ambas posibilidades han sido demostradas al cuantificar los niveles en plasma y esputo en pacientes con asma²⁸.

El área ocupada por la pared muscular y su relación con el perímetro de la membrana basal (ASM/PBM) es un índice que aumenta de forma significativa en las vías aéreas de los pacientes con asma. En los primeros estudios de Carroll ya se observó que el grosor de la capa muscular en pacientes fallecidos de asma era mayor con respecto a los asmáticos menos graves. La fracción de músculo liso es mayor en relación no solo con la gravedad del asma sino también con la edad. En un estudio muy amplio de 107 pacientes fallecidos con asma, comparando los resultados con 69 asmáticos fallecidos por otra causa y 69 individuos sanos, James et al²⁹ analiza-

ron la relación ASM/PBM en secciones tanto de vías aéreas grandes como pequeñas. Cuando se compararon las alteraciones de este índice en las vías aéreas pequeñas no se encontraron diferencias con respecto al asma no fatal, aunque si existían diferencias con respecto al grupo de individuos sanos. Consideradas globalmente todas las vías aéreas si habían diferencias entre el asma fatal y no fatal. En los pacientes con asma, el grosor de la pared se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad pero no con su duración.

La remodelación de las vías aéreas es una característica que diferencia al asma de otras enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Durante muchos años la fibrosis subepitelial y el engrosamiento de la membrana basal se creyó que era una manifestación tardía de la enfermedad, sin embargo se ha visto en pacientes en edad infantil que esta alteración es una de las características iniciales. El depósito de colágeno, laminina, fibronectina y proteoglicanos en la pared de las vías aéreas se correlaciona de forma significativa con la hiperreactividad bronquial. En la actualidad se sabe que el engrosamiento se debe a un aumento del colágeno tipo III y V en el interior de la lamina reticularis³⁰. La amplitud de esta capa sin embargo es muy variable. Los fenómenos que conllevan a este depósito se relacionan directamente con la infiltración celular y la liberación de factores de crecimiento que dan lugar al reclutamiento y activación de miofibroblastos. De esta forma, el grosor de la membrana es siempre fruto de un equilibrio entre la formación y degradación del colágeno y por tanto no es un elemento estático. Los miofibroblastos constituyen una estirpe celular cuya relación aún está por demostrar. La expresión de colágeno III, TGF-beta y alfa actina del músculo liso son similares en las vías aéreas centrales y periféricas³¹.

Dolnikoff y cols.^{27,32} en un grupo de 24 pacientes fallecidos con asma fatal demostraron un aumento en el contenido de colágeno 1 y una disminución del colágeno 3 en las vías aéreas pequeñas, No habían diferencias en el contenido de colágeno de las vías grandes con respecto a los controles sanos. Con respecto al resto de marcadores de remodelación, existía un aumento de fibronectina y MMPs 1,2,9 tanto en el área externa de las vías aéreas pequeñas como en el parénquima peribronquiolar. Sin embargo el inhibidor tisular de la metaloproteinasa solo aumentaba en las vías aéreas grandes. Como se había propuesto por otros grupos, la cara externa de las vías aéreas pequeñas es el lugar de remodelación que más contribuye a los cambios funcionales.

Métodos de estudio por imagen de las vías aéreas distales en el asma.

El cierre de las vías aéreas en el asma puede analizarse mediante la curva de lavado de nitrógeno, tal como se ha expuesto anteriormente, o mediante la determinación del volumen residual. Las alteraciones en la distribución de la ventilación como consecuencia del cierre de las vías aéreas también pueden estudiarse mediante la utilización de gases ionizados o marcados con ^{99m}Tc . Con estas técnicas, bien sea mediante resonancia magnética nuclear o SPECT es posible medir las áreas bien ventiladas o no durante las maniobras de inspiración y espiración. En el pulmón de sujetos sanos el gas se dirige hacia las zonas superiores ya que las bases están cerradas a volumen residual. En pacientes con asma se han observado áreas irregulares no ventiladas en forma de cuña con una distribución heterogénea³³.

La dificultad en las técnicas de función respiratoria para detectar las alteraciones en las vías aéreas pequeñas se ha visto compensada con el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas como la tomografía computerizada de alta resolución y la resonancia magnética con gases polarizados. El procesamiento de las imágenes radiológicas en la tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) nos ha permitido conocer mejor las alteraciones estructurales y la relación funcional en los pacientes con asma. En el momento actual no es posible visualizar las vías aéreas de menos de 2 mm pero sí es posible estudiarlas de forma indirecta analizando los cambios en la atenuación como consecuencia del atrapamiento aéreo y su modificación con el test de provocación bronquial. Las curvas de atenuación pulmonar representan una distribución de unidades de cortes similares dentro de una región interés. Un desplazamiento de la distribución hacia frecuencias mayores de baja atenuación en un volumen determinado, generalmente el volumen residual, refleja un aumento en el atrapamiento aéreo mientras que el desplazamiento hacia la derecha, hacia zonas de mayor atenuación, implica una mejoría en el cierre de las vías aéreas. Mitsonobu et al³⁴ observaron que incrementó en el área de unidades inferiores a 959 UH se correlacionaba de forma significativa con la limitación al flujo aéreo, el volumen pulmonar y la gravedad del asma. Mediante un análisis de un modelo computerizado se pueden cuantificar los cambios producidos en las vías aéreas pequeñas con respecto a su propio control antes de ser sometidos a pruebas de provocación o al efecto de fármacos. En este escenario, la utilización de moléculas inhaladas más pequeñas con una mediana de diámetro aerodinámico menor de una micra han permitido conocer mejor la función de las vías aéreas pequeñas. En un estudio realizado en asmáticos de gra-

vedad ligera-moderada, la administración durante 6 semanas de flunisolide extrafino redujo de forma significativa la expresión de actina del músculo liso en las vías aéreas periféricas pero no en las centrales³⁵. De forma similar la utilización de dipropionato de beclometa extrafino produjo una reducción en el atrapamiento aéreo expresado por la distribución de bajas frecuencias en el TACAR³⁶.

La Resonancia Magnética Nuclear utilizando Helio polarizado es una técnica novedosa en el estudio de las vías aéreas pequeñas. En situaciones de ventilación normal, existe una distribución homogénea y completa del gas. Las alteraciones en la distribución de la ventilación se reflejan por pérdida de la señal y

una distribución inhomogénea. En un estudio reciente, Lange y cols³⁷ han encontrado una correlación entre el tamaño de los defectos de ventilación y los parámetros funcionales. En el estudio se analizaron los defectos de ventilación antes e inmediatamente después de la provocación con metacolina en 10 asmáticos jóvenes. Un 41% de los defectos pre-metacolina y un 60% de los defectos post-metacolina estaban en la misma localización y no cambiaban de tamaño. Los cambios en los defectos en la ventilación, sin embargo, eran mucho mayores que los cambios en los parámetros funcionales, lo que dice de la importancia futura de estas técnicas a la hora de valorar la vía aérea distal. El cierre de las vías aéreas sigue una distribución topográfica dependiente

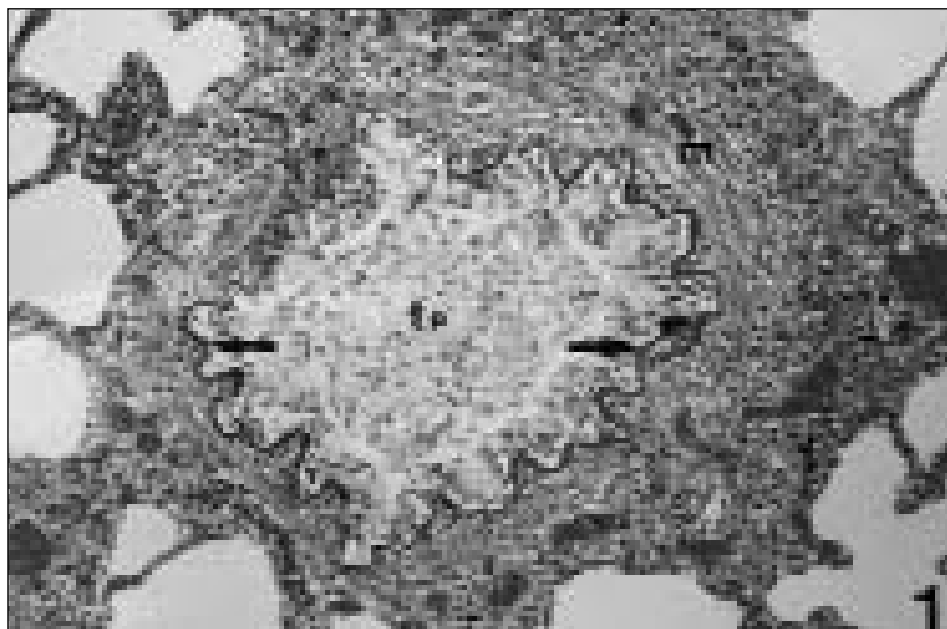


Figura 4.- Fotografía de bronquiolo distal en paciente fallecido de asma bronquial. Tp: tapón mucoso intrabronquial. M: capa muscular. Línea azul: Fibrosis subepitelial. Tomado de imágenes del Profesor Garfia A. En: Forensic-histophology-garfiaa.blogspot.com

de la propia distribución de las vías aéreas de tal forma que la interdependencia entre ellas favorece la colapsabilidad de las vías aéreas mediante un mecanismo conocido como efecto en avalancha³⁸.

Combinando en un modelo computerizado las imágenes del SPECT con el análisis de resistencia dinámica frecuencia dependiente y la elastancia, Tgavalekos et al^{39,40} observaron que la broncostricción grave de las vías aéreas pequeñas son capaces de producir defectos parcheados de la ventilación y alteraciones en el comportamiento mecánico de la vía aérea.

Conclusiones

Las vías aéreas pequeñas contribuyen de forma importante en las manifestaciones fisiopatológicas del asma mediante el cierre de las vías aéreas. Las causas que provocan este cierre son multifactoriales y aún no bien definidas, sin embargo el desarrollo de nuevas técnicas de imagen y la aparición de fármacos de menor tamaño están cambiando el conocimiento de esta zona clásicamente llamada silente.

Bibliografía

1. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596-608.
2. Weibel ER, Sapoval B, Filoche M. Design of peripheral airways for efficient gas exchange. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;148:3-21.
3. Green M, Widdicombe JG. The effects of ventilation of dogs with different gas mixtures on airway calibre and lung mechanics. *J Physiol* 1966;186:363-81.
4. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967;22:395-401.
5. Hogg W, Brunton J, Kryger M, Brown R, Macklem P. Gas diffusion across collateral channels. *J Appl Physiol* 1972;33:568-75.
6. Brown R, Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J Appl Physiol* 1969;27:328-35.
7. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969;48:1097-106.
8. Ludwig MS, Romero PV, Bates JH. A comparison of the dose-response behavior of canine airways and parenchyma. *J Appl Physiol* 1989;67:1220-5.
9. Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, Munoz A, Ingram RH, Jr. Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987;62:807-15.
10. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72:1016-23.
11. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:447-52.
12. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:584-8.

13. Ohrui T, Sekizawa K, Yanai M, Morikawa M, Jin Y, Sasaki H, et al. Partitioning of pulmonary responses to inhaled methacholine in subjects with asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1501-5.
14. Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, Macklem PT. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:582-9.
15. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-8.
16. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981;50:1079-86.
17. Burns CB, Taylor WR, Ingram RH, Jr. Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1985;59:1590-6.
18. Ingram RH, Jr. Physiological assessment of inflammation in the peripheral lung of asthmatic patients. *Lung* 1990;168(5):237-47.
19. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1046-50.
20. Carroll N, Lehmann E, Barret J, Morton A, Cooke C, James A. Variability of airway structure and inflammation in normal subjects and in cases of nonfatal and fatal asthma. *Pathol Res Pract* 1996;192:238-48.
21. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-10.
22. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:292-300.
23. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997 100:44-51.
24. Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:386-90.
25. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:326-33.
26. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1220-5.
27. Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:857-62.

28. Belleguic C, Corbel M, Germain N, Lena H, Boichot E, Delaval PH, et al. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:217-23.
29. James AL, Bai TR, Mauad T, Abramson MJ, Dolhnikoff M, McKay KO, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J* 2009 ;34:1040-5.
30. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, et al. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:85-93.
31. Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. *Chest* 2006;129:1068-87.
32. Dolhnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, Gomes HA, Fernezlian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1090-7, 1097.
33. King GG, Eberl S, Salome CM, Meikle SR, Woolcock AJ. Airway closure measured by a technegas bolus and SPECT. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:682-8.
34. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, Tsugeno H, Okamoto M, Nishida K, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:411-7.
35. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Dhanda R, Servi RJ, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:983-9.
36. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, Greaser LE, Haywood UM, Sayre JW, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S258-S267.
37. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP, III, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest* 2006;130:1055-62.
38. Venegas JG, Winkler T, Musch G, Vidal Melo MF, Layfield D, Tgavalekos N, et al. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005;434:777-82.
39. Tgavalekos NT, Musch G, Harris RS, Vidal Melo MF, Winkler T, Schroeder T, et al. Relationship between airway narrowing, patchy ventilation and lung mechanics in asthmatics. *Eur Respir J* 2007;29:1174-81.
40. Tgavalekos NT, Tawhai M, Harris RS, Musch G, Vidal-Melo M, Venegas JG, et al. Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modeling approach. *J Appl Physiol* 2005;99:2388-97.



Óxido nítrico exhalado: utilidad del modelo bicompartimental

RAQUEL CASITAS MATEO, FRANCISCO GARCÍA RÍO

Resumen

Los modelos bicompartimentales proporcionan una información más precisa de la contribución de las distintas porciones de las vías aéreas al óxido nítrico (NO) exhalado.

La concentración de NO en la pared de las vías aéreas ($C_{aw,NO}$) y el máximo flujo de producción de NO en las vías aéreas ($J'_{aw,NO}$) reflejan la tasa de producción tisular de NO, son sensibles a los corticosteroides y pueden mostrar cambios originados a corto plazo. La capacidad de difusión de NO en la pared de las vías aéreas ($D_{aw,NO}$) depende de diversos determinantes físicos y anatómicos de las vías aéreas, como el área de la superficie de intercambio de gases. La $D_{aw,NO}$ puede verse modificada por cambios estructurales y fisiológicos que caracterizan el remodelado de las vías aéreas y suceden a largo plazo.

La concentración alveolar de NO ($Calv,NO$) representa el grado de inflamación de la pequeña vía. La persistencia de una $Calv,NO$ elevada en pacientes tratados con corticosteroides inhalados podría reflejar la incapacidad de estos fármacos para alcanzar localizaciones distales por la heterogeneidad de la ventilación accinar.

En definitiva, el análisis compartimentalizado del NO exhalado proporciona elementos que pueden permitir una mejor caracterización de los enfermos con asma.

Introducción

El óxido nítrico (NO) es un gas lipofílico de vida media muy corta que difunde libremente desde su lugar de producción y no se almacena localmente¹. Es rápidamente inactivado por el oxígeno mediante la conversión en nitratos y nitritos, y también reacciona con el anión supe-

róxido para originar peroxinitrito, un potente oxidante que puede nitrosar proteínas y dar lugar a productos de peroxidación lipídica, como las lipoxinas².

El NO es producido por una amplia variedad de tipos celulares que incluyen células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias. En su forma endógena, se produce por la oxidación del aminoácido L-arginina, mediante la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). La reacción produce L-citrulina y es oxígeno- y NADPH-dependiente². Existen al menos tres isoformas de NOS, de las cuales una es inducible y dos constitutivas, siendo denominadas NOS1 y NOS3, según predomine su expresión neuronal o endotelial, respectivamente^{2,4}. En los pulmones, la NOS1 es expresada por las fibras no-adrenérgicas no-colinérgicas y genera NO que actúa como relajante del músculo liso. La NOS3 se detecta en el endotelio pulmonar y en el epitelio alveolar y bronquial. Tanto la NOS1 como la NOS3 son resistentes a los corticoides⁴.

La isoforma inducible de NOS (iNOS o NOS2) presenta una gran actividad y, cuando está activada, es capaz de producir hasta mil veces más NO que las isoformas constitutivas^{2,5}. Es estimulada por diversas citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma, interleucina 1 β), productos bacterianos (endotoxinas), moléculas de adhesión y por otros estímulos (virus, alérgenos o contaminantes ambientales)⁵⁻⁷. En el árbol respiratorio, se encuentra en células epiteliales, endotelio, músculo liso vascular y de las vías aéreas, fibroblastos, mastocitos y neutrófilos⁵. A diferencia de las isoformas constitutivas, la NOS2 resulta sensible a los corticoides.

A su vez, el NO participa en tres vías metabólicas diferenciadas: proteínas hemo, S-nitrosilación y reac-

tividad con productos de NADPH oxidasa que originan especies reactivas oxidantes². En concentraciones normales, el NO contribuye en los pulmones a la neurotransmisión, vasodilatación, broncodilatación e incremento de la respuesta inmune. Sin embargo, en altas concentraciones, parece actuar como agente inflamatorio.

Por sus características gaseosas, el NO puede ser medido en el aire exhalado en animales y humanos y servir para el diagnóstico y manejo de diversas enfermedades respiratorias⁸. Los valores elevados de NO exhalado apreciados en algunas enfermedades podrían ser el resultado de una sobreactividad de la vía oxidativa, reflejando una inducción de la actividad NOS2 por citoquinas proinflamatorias⁵.

El procedimiento *on-line* más habitual para determinar la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) es la técnica de la respiración única, en la que el sujeto inhala gas libre de NO hasta capacidad pulmonar total para espirar durante aproximadamente seis segundos, tiempo requerido para que la $FENO$ alcance una meseta. La maniobra debe ser repetida tres veces para garantizar su reproducibilidad. La FE_{NO} resulta inversamente proporcional al flujo espiratorio al que se determina⁹, por lo que se recomienda su medida a 50 mL/s⁸. Por otra parte, la espiración contra una presión positiva origina el cierre del velo del paladar e impide que el NO de las vías respiratorias superiores origine un valor falsamente elevado de la FE_{NO} ⁹.

Modelo bicompartimental

Inicialmente, se consideró que el NO exhalado se producía en las vías aéreas de mayor calibre. Me-

dante la medida directa del perfil de exhalación de NO a través de un catéter intrabronquial¹⁰, se demostró que el NO exhalado se originaba principalmente en las vías aéreas de conducción. Además, la concentración de NO exhalado alcanza pronto una meseta, que resulta más compatible con su producción bronquial, puesto que los gases alveolares muestran una pendiente más lenta y casi nunca alcanzan dicha meseta¹¹. La dependencia del flujo espiratorio, también es concordante con esta posibilidad. A flujos más lentos, el aire exhalado tiene más tiempo para enriquecerse en NO a lo largo de su paso por las vías aéreas. Esta visión supone una notable diferencia con el intercambio del oxígeno o del CO₂, ya que considera que el intercambio gaseoso ocurría en las propias vías aéreas y que era controlado por el flujo espiratorio. Por el contrario, los procesos de intercambio gaseoso que se produ-

cen en los alvéolos, son más dependientes del tiempo que del flujo¹¹.

Sin embargo, esta concepción se ha modificado parcialmente al comprobar que tanto los alvéolos como las vías aéreas de conducción tienen capacidad de producir NO¹¹⁻¹³. Se acepta que los cambios dinámicos del NO en el aire espirado se explican mejor mediante un modelo pulmonar constituido por dos compartimentos adyacentes, alveolar y bronquial (Figura 1).

El aire exhalado es conducido desde el alveolo a través de las vías aéreas, en las que es enriquecido con el NO procedente de la pared bronquial. Esto supone que en cada punto del tubo, existen dos determinantes de la concentración local de NO: el flujo que trae el aire que contiene NO desde una porción más distal y la difusión local de NO desde la

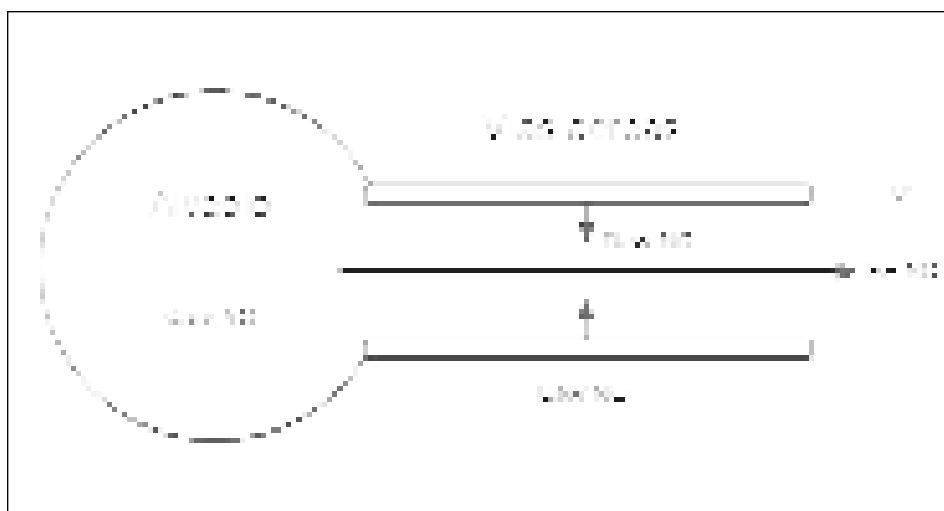


Figura 1.- Representación esquemática del modelo bicompartimental para el análisis del óxido nítrico exhalado. El aire del espacio alveolar, con una concentración de NO alveolar ($C_{alv,NO}$), pasa a través de las vías aéreas con un flujo (V'). Durante su paso, el NO difunde desde las paredes de las vías aéreas, donde se mantiene una concentración fija de NO ($C_{aw,NO}$), a la luz bronquial. La concentración de NO exhalado que se ha acumulado al final es la FE_{NO} . La liberación de NO desde las paredes de las vías aéreas depende de la capacidad de difusión de NO de las vías aéreas, que se denomina $D_{aw,NO}$.

pared de las vías aéreas a la luz¹¹. Según la ley de Fick, la liberación local de NO será proporcional a la diferencia entre la luz y la pared de las vías aéreas. Si el punto de partida es la concentración de NO en el alveolo, la concentración de NO exhalado será el resultado acumulado del transporte longitudinal más la difusión lateral de NO a lo largo de toda su longitud.

La fuente que determina la salida de NO hacia la luz bronquial es la concentración de NO en la pared de las vías aéreas ($C_{aw,NO}$). De tal forma, que esta concentración sería la alcanzada en el aire exhalado después de un periodo de apnea muy prolongado. La extrapolación de medidas de la concentración de NO exhaladas a flujos espiratorios muy bajos, permite aproximar la situación de flujo cero y estimar la concentración de NO en la pared de las vías aéreas. En realidad, este modelo supone una simplificación, puesto que reduce la totalidad del árbol bronquial a un único tubo, y considera a la $C_{aw,NO}$ como la media de todas las vías aéreas. En definitiva, la $C_{aw,NO}$ sería la concentración efectiva de NO en la mucosa bronquial. Análisis más sofisticados demuestran que la $C_{aw,NO}$ varía localmente e introducen compartimentos adicionales, demostrando que la $C_{aw,NO}$ es el resultado final del equilibrio entre la producción celular de NO y su depleción, incluyendo su difusión pasiva al torrente circulatorio y a las vías aéreas¹⁴.

En contraste con la situación anterior, un flujo espiratorio extremadamente alto no permitiría que durante su tránsito a través de las vías aéreas, el aire exhalado tuviese tiempo para enriquecerse con NO de la pared bronquial. Entonces, la extrapolación a flujos espiratorios muy elevados, permite equiparar la concentración de NO exhalado a la concentración

alveolar de NO ($C_{alv,NO}$)¹¹. Tanto las medidas realizadas a flujos espiratorios elevados como el análisis anteriormente comentado del origen del NO exhalado, hacen suponer que la $C_{alv,NO}$ resulte muy reducida.

En definitiva, las concentraciones alveolar y bronquial de NO pueden ser obtenidas mediante situaciones que permitan extrapolar el flujo espiratorio a cero ($C_{aw,NO}$) o a infinito ($C_{alv,NO}$). No obstante, el problema radica en que no resulta posible aplicar modelos de extrapolación lineal, puesto que la curva que representa el NO exhalado frente al flujo espiratorio no sigue una línea recta¹¹ (Figura 2). Surgen aquí los distintos modelos de aproximación. Si la liberación del NO desde la pared de las vías aéreas hacia su luz bronquial se produjese a un flujo constante, la cantidad de NO liberado dependería sólo del tiempo disponible para el paso a través de las vías aéreas y sería inversamente proporcional al flujo espiratorio. Sin embargo, se ha comprobado que la producción de NO por las paredes de las vías aéreas no es constante¹². De hecho, las curvas de concentración de NO exhalado vs. flujo espiratorio corresponden a una hipérbola (Figura 2), por lo que parece asumible que la liberación de NO por la pared de las vías aéreas disminuye a flujos bajos (en los que existen elevadas concentraciones de NO en el espacio aéreo) y aumentan a flujos altos¹¹. Parece pues que el transporte de NO es regulado por gradientes de concentración, que dependen de la concentración de NO en la luz de las vías aéreas.

Como la liberación de NO desde la pared de las vías aéreas a su luz se realiza por un proceso de difusión pasiva, la constante que describe el flujo de NO se denomina $D_{aw,NO}$, también llamada capacidad de difusión de NO en las vías aéreas¹¹. Partien-

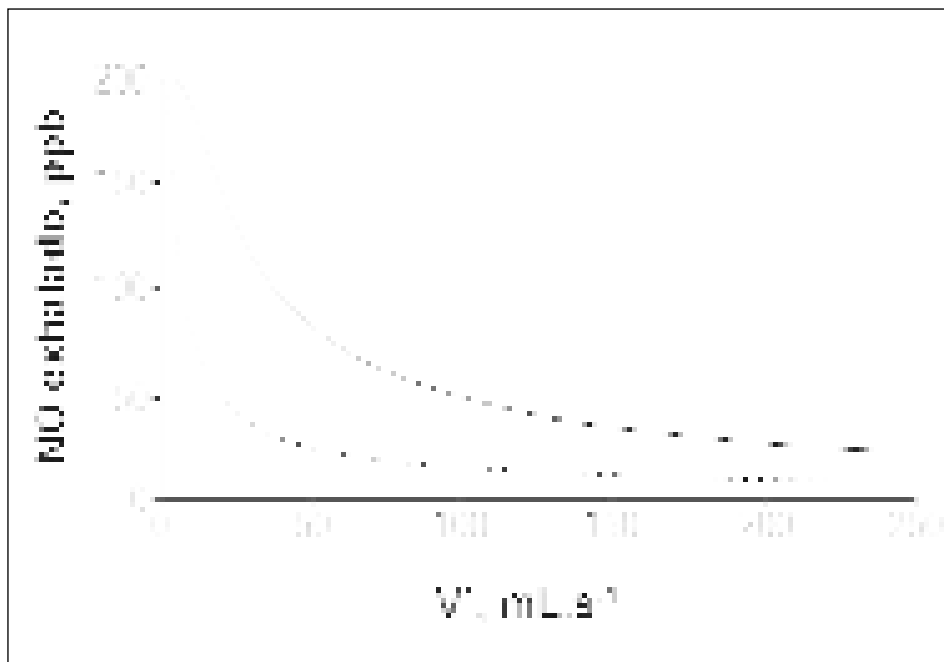


Figura 2.- Dos representaciones de la relación entre el NO exhalado y el flujo espiratorio (V'). Se muestran las curvas correspondientes a una Daw,NO de 25 (—) y 5 $\text{pl.s}^{-1}.\text{ppb}^{-1}$ (---) pero con iguales Caw,NO y $Calv,NO$.

do de unas mismas $Calv,NO$ y Caw,NO , la existencia de diferentes Daw,NO determinará un comportamiento distinto de las curvas FE,NO vs. flujo espiratorio (V') (Figura 2). Una Daw,NO más baja originará que el área bajo la curva sea menor. La Daw,NO depende de diversos factores, como la intensidad de la conversión química y el proceso de transporte¹. Puede disminuir por un aumento del grosor de las

capas de fluido de las vías aéreas que impida la difusión y puede aumentar por el incremento de la superficie disponible para la liberación de NO^{11} . En pacientes con asma, parece existir un incremento de la superficie de difusión, por lo que la Daw,NO aumentaría.

El modelo bicompartimental se concreta en la siguiente ecuación diferencial parcial^{13,15}:

$$FE,NO = Caw,NO - \left(1 - e^{-Daw,NO \cdot V'}\right) \cdot Calv,NO \cdot e^{-Daw,NO \cdot V'} \quad [1]$$

Donde FE,NO representa la concentración exhalada de NO, Caw,NO la concentración de NO efectiva en la pared de las vías aéreas, $Calv,NO$ la concentración media de NO en los alveolos, Daw,NO la capa-

cidad de difusión total de NO en las vías aéreas y V' el flujo espiratorio. FE,NO, Caw,NO y $Calv,NO$ pueden ser expresadas en ppb, V' en L.s^{-1} y Daw,NO en $\text{pl.s}^{-1}.\text{ppb}^{-1}$ ¹⁵.

A flujos espiratorios (V') muy bajos, la relación $D_{aw},NO/V'$ resulta mayor, por lo que la potencia $e^{-D_{aw},NO/V'}$ tiende a cero. Por tanto, a flujos espiratorios muy reducidos, la FE,NO prácticamente sólo dependerá de la C_{aw},NO . Por el contrario, a flujos espiratorios muy altos, $e^{-D_{aw},NO/V'}$ tiende a uno, por lo que la FE,NO dependerá prácticamente sólo de la $Calv,NO$.

Este modelo representa una simplificación, en la que no se tienen en consideración otros factores como la falta de homogeneidad en la capacidad de difusión de NO en las vías aéreas o la existencia de compartimentos adicionales (barreras para la difusión, conversiones químicas, etc.), pero supone una aproximación bastante intuitiva.

La ecuación [1] se puede simplificar como:

$$FE,NO = C_{aw},NO + (Calv,NO - C_{aw},NO) \cdot e^{-D_{aw},NO/V'} \quad [2]$$

A flujos espiratorios (V') elevados, el cociente $D_{aw},NO/V'$ es muy pequeño, por lo que la expresión $e^{-D_{aw},NO/V'}$ se pueda aproximar a $1 - D_{aw},NO/V'$.

Con ello, la ecuación [2] puede ser expresada del siguiente modo:

$$FE,NO = Calv,NO + (C_{aw},NO - Calv,NO) \cdot \frac{D_{aw},NO}{V'} \quad [3]$$

Como habitualmente, la $Calv,NO$ supone menos del 2% de la C_{aw},NO , se puede suprimir del segundo término de la ecuación anterior:

$$FE,NO = Calv,NO + C_{aw},NO \cdot \frac{D_{aw},NO}{V'} \quad [4]$$

Por último, si se multiplica la ecuación [4] por el flujo espiratorio (V'), se obtiene:

$$FE,NO \cdot V' = Calv,NO \cdot V' + C_{aw},NO \cdot D_{aw},NO \quad [5]$$

El producto $FE,NO \cdot V'$ representa la tasa de eliminación de NO desde las vías aéreas ($V'NO$), mientras que el producto $C_{aw},NO \cdot D_{aw},NO$ corresponde

al máximo flujo de NO en el compartimento bronquial (J'_{aw},NO , en $nl.s^{-1}$). Por último, es posible reducir esta expresión a una relación lineal:

$$V'NO = Calv,NO \cdot V' + J'_{aw},NO \quad [6]$$

Realizando determinaciones de la $V'NO$ a dos flujos espiratorios diferentes, los métodos lineales de Tsoukias¹⁴ y de Pietropaoli¹⁶ proporcionan valores de $Calv,NO$ (pendiente de la recta) y J'_{aw},NO (ordenada en el origen).

Frente a estos métodos lineales, que sólo proporcionan algunos de los parámetros que caracterizan

los modelos bicompartimentales, se han desarrollado técnicas no lineales. Estas requieren la realización de medidas de NO exhalado a más flujos espiratorios diferentes, pero proporcionan una información más amplia, a costa de métodos de cálculo más complejos. Mediante un procedimiento de regresión no lineal, la técnica de Silkoff¹⁵ determina

los tres términos de la ecuación [3], es decir $Calv,NO$, Caw,NO y Daw,NO .

Por último, se han elaborado aproximaciones matemáticas basadas en modelos mixtos. Entre estas, la técnica de Hogman¹⁷ realiza determinaciones del NO exhalado con tres flujos espiratorios (bajo, medio y alto) y utiliza el método lineal de Tsoukias para determinar la $Calv,NO$ de la ecuación [4]. Dicho valor se aplica a la ecuación [2] para determinar Caw,NO

y Daw,NO por regresión no lineal. Por último, el $J'aw,NO$ se calcula como el producto de la Caw,NO y la Daw,NO .

La técnica de George es otro modelo mixto¹⁸. A partir de los valores de la FE,NO a tres flujos espiratorios diferentes, determina la $Calv,NO$ como la ordenada en el origen de la recta correspondiente a la ecuación [3]. $J'aw,NO$ y Daw,NO son calculados utilizando la ecuación:

$$FE,NO = J'aw,NO / Daw,NO + (Calv,NO - J'aw,NO / Daw,NO) \cdot e^{-\lambda_{low,NO} \cdot V} \quad [7]$$

Finalmente, la Caw,NO es calculada desde la ecuación:

$$J'aw,NO = Caw,NO \cdot Daw,NO \quad [8]$$

Pese al considerable desarrollo de estos modelos, todavía no se han generado valores de referencia globalmente contrastados. Como aproximación orientativa, se considera que la $Calv,NO$ oscila de 1,0 a 5,6 ppb, el $J'aw,NO$ de 420 a 1280 $pl \cdot s^{-1}$, la Daw,NO de 3,1 a 9,2 $pl \cdot s^{-1} \cdot ppb^{-1}$ y la Caw,NO de 75 a 225 ppb¹⁸.

Los modelos bicompartimentales proporcionan una explicación sencilla para justificar la dinámica del intercambio de NO . Sin embargo, su simplificación conlleva algunas limitaciones. La región correspondiente a los bronquiolos respiratorios y terminales no se incluye en un modelo bicompartimental¹⁹. Asumen una producción homogénea de NO a lo largo de las vías aéreas, circunstancia que no se corresponde con la realidad, especialmente en algunas enfermedades que presentan una localización muy heterogénea de sus focos inflamatorios. Además, requieren maniobras con flujos espiratorios muy altos o muy bajos, que no siempre resul-

tan fácilmente aceptados. Pero quizá la limitación más importante, provenga de la demostrada difusión axial del NO y de la propia geometría de las vías aéreas. En este sentido, se ha comprobado que los dos compartimentos propuestos no resultan completamente estancos y que una porción de la $Calv,NO$ puede corresponder a NO producido en el compartimento bronquial que mediante difusión axial retrógrada llega a los alveolos^{19,20}.

Reconocidas estas limitaciones, en los últimos años se han desarrollado nuevas aproximaciones matemáticas y técnicas. Se han elaborado modelos de espiración a múltiples flujos constantes que incorporan el modelo de difusión axial y se adaptan a una geometría en trompeta²¹. También se han propuesto modelos de espiración a flujos variables, al finalizar una apnea o durante la respiración a volumen corriente²². Incluso, se ha diseñado un modelo tri-compartimental respirando a volumen corriente, que evita las maniobras espiratorias prolongadas a flu-

jos muy altos, que pueden resultar incómodas para niños o enfermos con un deterioro funcional importante²³. Sin embargo, los datos sobre la validación de estos últimos procedimientos en enfermos con asma son muy limitados y todavía se dispone de muy escasa información que permita interpretar su potencial valor clínico.

Potenciales aplicaciones

Las diferentes técnicas propuestas para desarrollar el modelo bicompartimental de producción del óxido nítrico exhalado han tenido un desarrollo limitado. Todavía se dispone de poca información sobre su aplicación en grupos de pacientes con asma y sobre su utilidad en la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas. No obstante, existe un creciente conocimiento del valor y significado de los diferentes parámetros que caracterizan los dos compartimentos pulmonares, de los que se desprenden potenciales aplicaciones clínicas.

COMPARTIMENTO BRONQUIAL

La concentración de NO en la pared de las vías aéreas ($C_{aw,NO}$) refleja la tasa de producción de NO por unidad de tejido y resulta dependiente de la isoforma inducible de la NOS, cuya actividad es reducida por los corticosteroides. Diversos estudios confirman que se encuentra elevada en los pacientes con asma. Silkoff et al¹⁵ determinaron la $C_{aw,NO}$ en 10 sujetos sanos y en 25 asmáticos no fumadores y sin tratamiento con corticosteroides inhalados en las 6 semanas previas, evaluando además el efecto de dos semanas de tratamiento con beclometasona inhalada (1000 $\mu\text{g}/\text{día}$). Comprobaron

que los enfermos con asma tenían una $C_{aw,NO}$ elevada, que disminuía después del tratamiento.

Además, la $C_{aw,NO}$ parece guardar relación con la sensibilización IgE. De hecho, en un grupo de 288 adultos del European Community Respiratory Health Survey II, se ha descrito que la sensibilización IgE (suma de los títulos de IgE específicas) mantiene una relación significativa con la $C_{aw,NO}$, pero no con la concentración alveolar de NO^{24} . Además del incremento de actividad de la iNOS en las células epiteliales de las vías aéreas, se ha propuesto que las elevadas $C_{aw,NO}$ de los enfermos con asma también podrían ser debidas a un incremento de la actividad S-nitrosoglutation reductasa con un aumento de la liberación de NO por fragmentación de S-nitrosotioles²⁵ o a la disminución del pH en el líquido de revestimiento del epitelio de las vías aéreas, que puede aumentar la liberación de NO a través de la protonación de nitritos y la producción de ácido nitroso²⁶.

En el ya mencionado estudio de Silkoff et al¹⁵, se comprobó que la capacidad de difusión de NO en las vías aéreas ($D_{aw,NO}$) también es mayor en pacientes asmáticos no fumadores y sin tratamiento esteroideo que en los sujetos control. Sin embargo, y a diferencia de la $C_{aw,NO}$, el tratamiento con corticosteroides inhalados no lograba reducir la $D_{aw,NO}$ de los enfermos con asma¹⁵. Tampoco se han hallado diferencias en la $D_{aw,NO}$ entre un grupo de adultos con asma sin tratamiento previo con corticosteroides y otro que utilizaba corticosteroides inhalados de forma regular, aunque en ambos grupos de enfermos la $D_{aw,NO}$ fue superior a los controles sanos²⁷. A su vez, en los pacientes con asma, la $D_{aw,NO}$ mostró una relación significativa con el calibre de las vías aéreas, evaluado tanto mediante

el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) como a través de la capacidad vital forzada (FVC)²⁷.

En definitiva, la información disponible en asmáticos confirma que la Daw,NO es independiente de los corticosteroides y guarda relación con el calibre de las vías aéreas. Desde una perspectiva global, la Daw,NO depende del área de la superficie que emite NO, de su solubilidad, de la difusión molecular y de su consumo químico, del grosor de la capa de tejido y de la producción de NO²⁷. En este sentido, el incremento de la Daw,NO apreciado en los enfermos con asma podría ser debido a la extensión de la reacción inflamatoria a la pequeña vía aérea, que supone un aumento del área de producción de NO, insensible al efecto de los corticosteroides, probablemente por la participación de un mecanismo mediado por las NOS constitutivas. Por tanto, la Daw,NO podría ser un parámetro útil para monitorizar estudios de intervención que modifiquen selectivamente la inflamación en las vías aéreas centrales o periféricas.

No obstante, como algunos de los factores determinantes de la Daw,NO resultan dependientes de los corticosteroides (área de producción por extensión de la inflamación a otras porciones de las vías aéreas o consumo químico con liberación de superóxido), es posible que el grosor de la pared de las vías aéreas desempeñe un factor regulador independiente del efecto a corto plazo de los esteroides. En este sentido, tanto el acúmulo de capas de moco, que incrementa el grosor de la pared de las vías aéreas para el paso de NO, como el año epitelial y la fibrosis subepitelial que caracterizan al remodelado de las vías aéreas podrían ser responsables de los cambios en la Daw,NO apreciados en el asma^{15,27}.

Diversas series han referido que el máximo flujo de NO en el compartimento bronquial ($J'aw,NO$) también se encuentra elevado en los enfermos con asma^{15,28}. En un reciente estudio, que pretendía valorar la aplicabilidad de los parámetros que caracterizan el modelo bicompartimental del NO en estudios de campo sobre población escolar, se comprobó que el $J'aw,NO$ mostró una gran consistencia entre los distintos modelos utilizados para su determinación (lineales, no lineales y mixtos) y que discriminaba a niños con asma de escolares no asmáticos²⁹.

A su vez, el $J'aw,NO$ guarda relación con diversos indicadores clínicos, funcionales e inflamatorios del asma. En niños con asma leve, el $J'aw,NO$ resulta mayor en los que tienen síntomas que en los asintomáticos y, a su vez, en estos que en los controles sanos³⁰. En estos niños, el $J'aw,NO$ guarda relación con la intensidad de los síntomas y con la limitación al flujo espiratorio medida a través de los flujos mesoespiratorios³⁰. En adultos con asma tratados con corticosteroides inhalados, el máximo flujo de NO en las vías aéreas ($J'aw,NO$) se relaciona con la función pulmonar basal (expresada como porcentaje del FEV_1 predicho o por el cociente FEV_1/FVC), así como con el grado de hiperrespuesta de las vías aéreas (PC²⁰ a la metacolina)¹⁵.

La relación del $J'aw,NO$ con la reversibilidad bronquial resulta de especial interés, ya que, en cierto modo, ésta refleja el estado inflamatorio de las vías aéreas con capa de músculo liso. Dicha relación se evaluó en 179 niños con asma leve (69 sin tratamiento previo con esteroides) y en 21 controles no atópicos ni asmáticos de la misma edad³¹. La respuesta broncodilatadora alcanzó una moderada correlación con el $J'aw,NO$, pero sólo en los niños que no habían recibido corticosteroides inhalados. Se

comprobó que un incremento del $FEV_1 \geq 8\%$ tras la administración de broncodilatadores alcanza un valor predictivo positivo del 83% para detectar un $J'aw,NO$ elevado³¹.

La relación del $J'aw,NO$ con la hiperrespuesta bronquial y con marcadores inflamatorios se ha visto reforzado por otros hallazgos. En adultos con asma y sin uso previo de corticosteroides inhalados, el $J'aw,NO$ guarda relación con la reactividad bronquial, expresada mediante la pendiente de la curva dosis-respuesta a la metacolina, y con los niveles de proteína X en los eosinófilos de sangre periférica (Figura 3)³².

A diferencia de lo que sucede con la capacidad de difusión de NO en las vías aéreas (Daw,NO), el máximo flujo de NO en las vías aéreas ($J'aw,NO$) es sensible a los corticosteroides inhalados. Diversos estudios confirman el efecto de estos fármacos sobre el $J'aw,NO$. En 25 adultos con asma, que nun-

ca habían sido tratados con corticosteroides inhalados, dos semanas de tratamiento con beclometasona logran reducir el $J'aw,NO$ ¹⁵. Cuatro semanas de tratamiento con fluticasona, también han logrado disminuir el $J'aw,NO$ en 40 adultos con asma moderada-grave, mientras que no afectan a la concentración alveolar de NO³². A su vez, se ha comprobado que la disminución del $J'aw,NO$ inducida por los corticosteroides inhalados en los enfermos con asma se asocia a una reducción de la intensidad de sus síntomas, a una mejoría de la función pulmonar y a una disminución de marcadores séricos de inflamación eosinófila²⁸.

En definitiva, los parámetros que caracterizan el compartimento bronquial de la exhalación del óxido nítrico aportan información complementaria sobre distintas facetas del asma, que podrían resultar útiles en la valoración de estos enfermos o en la planificación de intervenciones. La concentración de

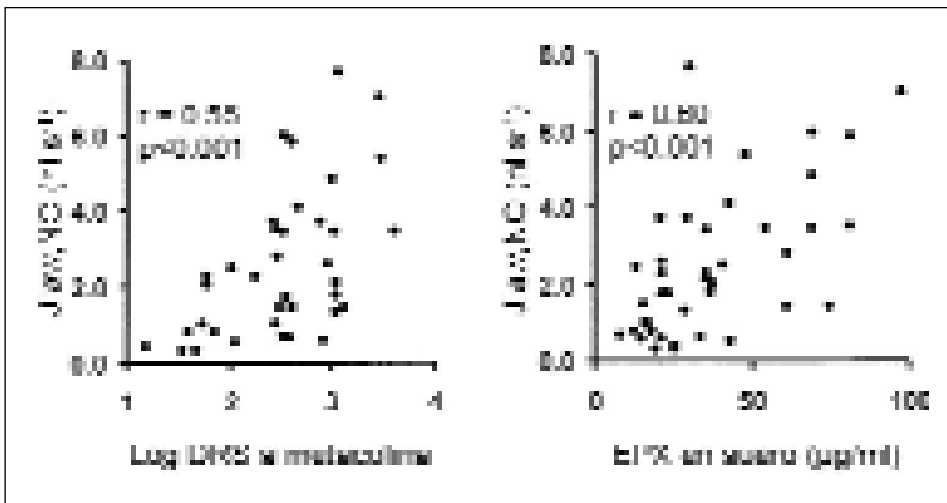


Figura 3.- Relación entre la máxima tasa de producción de NO por las vías aéreas ($J'aw,NO$) de enfermos con asma y la pendiente de la curva dosis-respuesta (DRS) a la metacolina y con los niveles de proteína X en los eosinófilos (EPX) de sangre periférica. Modificado de Lehtimäki et al³².

NO en la pared de las vías aéreas (Caw,NO) y el máximo flujo de producción de NO en las vías aéreas ($J'aw,NO$) reflejan fundamentalmente la tasa de producción tisular de NO y, por tanto, son más sensibles a la intervención con corticosteroides y pueden mostrar cambios que se originen a corto plazo (días o semanas). Incluso se ha llegado a especular que el $J'aw,NO$ podría constituir un indicador de la sobre-regulación de la producción de NO por el sistema nervioso no-adrenérgico no-colinérgico¹⁵. Por otra parte, la capacidad de difusión de NO en la pared de las vías aéreas (Daw,NO) resulta condicionada por diversos determinantes físicos y anatómicos de las vías aéreas, tales como la solubilidad gaseosa y el área de la superficie de intercambio de gases¹⁸. La Daw,NO puede verse modificada por los cambios estructurales y fisiológicos que caracterizan el remodelado de las vías aéreas y se producen a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado^{15,27}.

COMPARTIMENTO ALVEOLAR

En general, se considera que la concentración alveolar de NO ($Calv,NO$) no suele estar elevada o experimenta un leve incremento en los pacientes con asma^{20,32}, tanto por la menor cuantía de la producción alveolar como por el aumento de la capacidad de difusión alveolo-capilar, que facilita su rápido paso al lecho vascular, donde se une a la hemoglobina.

Sin embargo, existen indicios que algunos grupos concretos de enfermos con asma podrían tener niveles elevados de $Calv,NO$. Mahut et al³⁰ determinaron la $Calv,NO$ en niños con asma leve y tratamiento con corticosteroides inhalados. Comprobaron que la $Calv,NO$ fue mayor en niños sintomáticos que en los

asintomáticos, mientras que no existían diferencias entre estos últimos y los controles sanos. A partir de este hallazgo, especulan que el incremento en la producción alveolar de NO podría reflejar el reclutamiento distal de células inflamatorias, suponiendo un riesgo de asma aguda³⁰.

En asmáticos adultos no fumadores, clínicamente estables y en tratamiento con corticosteroides inhalados, también se han referido valores elevados de $Calv,NO$, no relacionados con el FEV_1 , y que disminuyen tras un ciclo de corticosteroides sistémicos (33). Este hallazgo resulta especialmente importante, ya que podría reflejar la persistencia o falta de supresión con las dosis habituales de corticosteroides inhalados de la reacción inflamatoria a nivel alveolar o de los bronquiolos respiratorios. Diversas evidencias muestran que la $Calv,NO$ guarda relación con el grado de inflamación de la pequeña vía. Los eosinófilos recuperados mediante lavado broncoalveolar en enfermos con asma grave, se relacionan con la $Calv,NO$ ³⁴. De igual forma, se ha demostrado la existencia de una relación entre la $Calv,NO$ y los eosinófilos pulmonares en biopsias de ratones estimulados por alérgenos³⁵ así como con parámetros funcionales de afectación de la vía aérea distal, como el lavado de nitrógeno³⁶. En definitiva, aunque es evidente que los corticosteroides inhalados disminuyen la actividad de la iNOS en las vías aéreas, parece que tienen una limitada capacidad para actuar a nivel más distal.

Pese a estos aspectos, parece que la $Calv,NO$ no es un adecuado marcador de mal control o gravedad en la totalidad de enfermos con asma. Un reciente estudio multicéntrico, que incluyó a 107 niños y 93 adultos, no fumadores, estables y con tratamiento regular, entre el que destacaba el uso de corticoste-

roides inhalados en 165 enfermos, pone en evidencia sus limitaciones³⁷. Ni en el momento de la inclusión ni después de un seguimiento durante 12 semanas, se identificó relación alguna de la Calv,NO con la puntuación del *Asthma Control Questionnaire* ni diferencias en función de la clasificación de gravedad según la GINA³⁷.

Sin embargo, la Calv,NO podría ser un marcador clínico de cierta utilidad en pacientes seleccionados. En un grupo de 40 enfermos con asma recién diagnosticada que nunca habían utilizado corticosteroides, Lehtimäki et al³⁸ compararon aquellos que tenían síntomas nocturnos con los que se encontraban asintomáticos. El J'aw,NO se encontraba similarmente elevado en los dos grupos de asmáticos en relación con los controles sanos³⁸. Este hallazgo entra en aparente contradicción con la demostración de una mayor expresión diurna de la iNOS vascular en los asmáticos con síntomas nocturnos en relación con los que no los tienen³⁹. Es posible que la mayor actividad enzimática no se manifieste con un mayor J'aw,NO por la corta vida media del NO en fase tisular, de modo que no difunde en grandes cantidades de los vasos bronquiales a las vías aéreas. De hecho, la concentración de NO exhalado correlaciona con la expresión de iNOS en el epitelio de las vías aéreas, pero no en la lámina propia⁴⁰.

Por el contrario, Lehtimäki et al³⁸ comprobaron que la concentración alveolar de NO era superior en los asmáticos con síntomas nocturnos que en los asmáticos sin clínica nocturna o en los controles. Dado que el compartimento alveolar se corresponde a los alvéolos y a las pequeñas vías aéreas (bronquiolos respiratorios y terminales), parece que en el asma nocturna existe una inflamación periférica más activa. Esta posibilidad se refuerza por el hallazgo de

mayores niveles de mieloperoxidasa e IL-6 en los pacientes con síntomas nocturnos³⁸, lo que incluso sugiere un cierto componente de inflamación neutrófila. En consecuencia, parece que la medición de la concentración alveolar de NO podría ser útil para identificar un mayor grado de inflamación periférica en pacientes con síntomas nocturnos.

Además de ser un posible indicador del nivel de inflamación en la pequeña vía aérea, la Calv,NO también se relaciona con la función de las vías aéreas más distales. En 30 adultos asmáticos, con mal control de la enfermedad pese a la realización de un tratamiento convencional, y en un grupo control de sujetos sanos, se determinaron los índices de heterogeneidad de la ventilación en las vías aéreas de conducción (Scond) y en la zona accinar (Sacin) mediante la técnica de lavado de nitrógeno⁴¹. Aunque el Scond se encontraba elevado en los enfermos con asma, no se relacionaba con el J'aw,NO. En contraste, el Sacin se hallaba especialmente aumentado en el subgrupo de asmáticos más graves y se relacionaba con la Calv,NO⁴¹. También se ha demostrado que existe una relación entre la Calv,NO y la pendiente de la fase III del lavado de nitrógeno en enfermos con asma grave, mientras que dichos parámetros no se relacionan en pacientes con asma leve-moderada⁴².

En cierto modo, los niveles elevados de Calv,NO parecen mostrar una respuesta inflamatoria, no suficientemente controlada con los corticoides inhalados, que se relaciona con la percepción sintomática de los pacientes y que podría mostrar afectación concomitante del parénquima pulmonar.

Se puede especular que los niveles de Calv,NO que permanecen elevados en algunos pacientes con as-

ma tratados con corticosteroides inhalados, podrían reflejar la incapacidad de estos fármacos para alcanzar las localizaciones más distales por la gran heterogeneidad de su ventilación accinar. Por tanto, cabe considerar que existe una subpoblación de asmáticos en la que sería necesario un tratamiento alternativo (corticosteroides inhalados en micropartículas o corticosteroides sistémicos) para disminuir la inflamación en los bronquiolos respiratorios y mejorar su función. De todas formas, los resultados obtenidos hasta el momento con algunos fármacos todavía son discordantes. Mientras que algunos autores³³ demuestran mejoría de la Calv,NO de asmáticos tratados con corticoides sistémicos, otros no detectan dicho efecto^{34,42}. Tampoco se ha demostrado que el montelukast mejore la Calv,NO de pacientes ya tratados con fluticasona⁴³. Por último, en un ensayo clínico de pequeño tamaño (44) se ha comprobado que la ciclosonida, que parece tener una mejor penetración en las vías aéreas más periféricas por una mayor proporción de partículas ultrafinas, es más eficaz que el placebo en reducir la Calv,NO⁴⁴.

UNA VISIÓN GLOBAL: LOS PATRONES CLÍNICOS

A falta de una evidencia más sólida, que resulta muy deseable, el conocimiento actual de la dinámica de la producción y exhalación del NO plantea diversas posibilidades clínicas. Además de lo ya comentado para cada parámetro aislado, una inter-

pretación integral del modelo bicompartimental podría definir patrones de enfermos con distintas manifestaciones clínicas y, por tanto, subsidiarios de intervenciones diferenciadas.

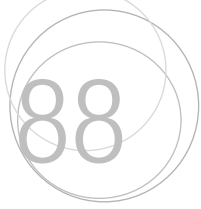
Un primer intento en este sentido ha sido realizado recientemente en un grupo de 200 niños diagnosticados de asma y que se encontraban estables⁴⁵. Según la concentración alveolar de NO y el máximo flujo de producción de NO en las vías aéreas, se diferenciaron cuatro grupos de enfermos: grupo I (Calv,NO y J'aw,NO normales), grupo II (J'aw,NO elevada con Calv,NO normal), grupo III (Calv,NO y J'aw,NO elevadas) y grupo IV (Calv,NO alta y J'aw,NO normal). Esta clasificación permitió identificar grupos de pacientes con un comportamiento diferenciado. Así, los niños incluidos en el grupo II tenían una mayor incidencia de atopia y utilizaban menos corticosteroides inhalados. Por el contrario, los niños incluidos en el grupo III tenían un mayor grado de obstrucción (menor cociente FEV₁/FVC), más reversibilidad bronquial, peor control de la enfermedad y una mayor morbilidad⁴⁵.

En definitiva, el análisis compartimentalizado del óxido nítrico exhalado proporciona información sobre distintos niveles de afectación de las vías aéreas de los enfermos con asma, por lo que podría constituir un instrumento para la diferenciación de grupos de enfermos. No obstante, la información disponible hasta la actualidad no resulta suficiente para alcanzar el grado de evidencia deseable.

Bibliografía

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
2. Stewart L, Katial R. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 571-86.
3. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-1513.
4. Marshall HE, Stamler JS. NO waiting to exhale in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 685-687.
5. Silkoff PE, Robbina RA, Gaston B, Landberg JOM, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 115: 438-448.
6. Sanders P, Slekierski ES, Richards SM, Porter JD, Imani F, Proud D. Rhinovirus infection induces expression of type 2 nitric oxide synthase in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 235-243.
7. Kao YT, Piedra PA, Larsen GL, Colasurdo GN. Induction and regulation of nitric oxide synthase in airway epithelial cells by respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 532-539.
8. ATS/ERS 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* 2005;171:912-30.
9. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:454-7.
10. Silkoff PE, McClean PA, Caramori M, Slutsky AS, Zamel N. A significant proportion of exhaled nitric oxide arises in the large airways in normal subjects. *Respir Physiol* 1998; 113: 33-38.
11. Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000;16:555-560.
12. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS et al. Marked flow dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 260-267.

13. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998; 85: 653-666.
14. Tsoukias NM, Tannous Z, Wilson AF, George SC. Single exhalation profiles of NO and CO₂ in humans: effect of dynamically changing flow rate. *J Appl Physiol* 1998; 85: 642-652.
15. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma. Role of pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1218-1228.
16. Pietropaoli AP, Perillo IB, Torres A et al. Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1532-1542.
17. Hogman M, Holmkvist T, Wegener T et al. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Resp Med* 2002; 96: 24-30.
18. George SC, Hogman M, Permutt S, Silkoff PE. Modelling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004; 96: 831-839.
19. Shin HW, George SC. Impact of axial diffusion on nitric oxide exchange in the lungs. *J Appl Physiol* 2002;93:2070-80.
20. Kerckx Y, Michils A, Van Muylem A. Airway contribution to alveolar nitric oxide in healthy subjects and stable asthma patients. *J Appl Physiol* 2008; 104:918-924.
21. Condorelli P, Shin HW, Aledia AS, Silkoff PhE, George SC. A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. *J Appl Physiol* 2007; 102: 417-425.
22. Shin HW, Condorelli P, George SC. A new and more accurate technique to characterize airway nitric oxide using different breath-hold times. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1869-77.
23. Condorelli P, Shin HW, George SC. Characterizing airway and alveolar nitric oxide exchange during tidal breathing using a three-compartment model. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1832-1842.
24. Malinovschi A, Janson Ch, Holmkvist T, Norbäck D, Meriläinen P, Högman M. IgE sensitisation in relation to flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Respir Res* 2006;7:92.
25. Fang K, Johns R, Macdonald T, Kinter M, Gaston B. S-nitrosoglutathione breakdown prevents airway smooth muscle relaxation in the guinea pig. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L716-L721.
26. Hunt JF, Fang K, Malik R et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 694-699.



27. Shin HW, Rose-Gottron CM, Cooper DM, Newcombe RL, George SC. Airway diffusing capacity of nitric oxide and steroid therapy in asthma. *J Appl Physiol* 2004;96: 65-75.
28. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 635-639.
29. Linn WS, Rappaport EB, Berhane KT, Bastain TM, Salam MT, Gilliland FD. Extended exhaled nitric oxide analysis in field surveys of schoolchildren: a pilot test. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1033-42.
30. Mahut B, Delacourt Ch, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux Ch. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest* 2004; 125:1012-1018.
31. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY et al. An elevated bronchodilator response predicts large airway inflammation in mild asthma. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:174-81.
32. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S et al. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1557-1561.
33. Gelb AF, Taylor CF, Nussbaum E et al. Alveolar and airway sites of nitric oxide inflammation in treated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 737-741.
34. Berry M, Hargadon B, Morgan A et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-991.
35. Iijima H, Duguet A, Eum SY et al. Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen challenged mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1233-1240.
36. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60: 639-644
37. Mahut B, Trinquart L, Le Bourgeois M et al. Multicentre trial evaluating alveolar NO fraction as a marker of asthma control and severity. *Allergy* 2010; 65: 636-644.
38. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J* 2002; 20: 841-845.
39. Ten Hacken NH, Postma DS, Drok G, Smith M, Kraan J, Timens W. Increased vascular expression of iNOS at day but not at night in asthmatic subjects with increased nocturnal airway obstruction. *Eur Respir J* 2000; 16: 445-451.
40. Gabbay E, Walters EH, Orsida B et al. Post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is characterized by increased exhaled nitric oxide levels and epithelial inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2182-2187.

41. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:611-616.
42. van Veen IH, Sterk PJ, Schot R, Gauw SA, Rabe KF, Bel EH. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2006;27:951-6.
43. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med* 2009;103:296-300.
44. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008;31:1213-1220.
45. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY et al. Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories. *Respir Res* 2010;11:47



A la búsqueda del inhalador ideal

JOAQUÍN SANCHIS ALDÁS

Resumen

Han transcurrido más de 50 años desde la introducción del primer inhalador multidosis para el tratamiento de enfermedades respiratorias y los resultados son insatisfactorios. La terapéutica por vía inhalatoria es difícil y fracasa por motivos diversos:

- el pulmón es un órgano diseñado para evitar la penetración de sustancias inhaladas junto con el aire que necesitamos, y se defiende bien
- el uso de los dispositivos diseñados al efecto requieren una explicación e instrucción al paciente que generalmente no se da o se da mal.
- los pacientes tienen frecuentemente limitaciones para realizar la inhalación correcta que, para superar la defensa del pulmón, implica una maniobra cuanto menos inusual, sino francamente difícil.
- los pacientes y sus circunstancias clínicas son muy diferentes, lo que obliga a la diversidad en los dispositivos.

La situación actual es que los inhaladores permiten acercarse bastante a un objetivo que no se alcanza. El resto del camino debe cubrirse enseñando bien a inhalar bien, involucrando al paciente en su tratamiento y comprobando su conocimiento a lo largo de su seguimiento.

Introducción

Según su definición, lo ideal es algo que no existe sino en el pensamiento. También es algo excelente, que sirve de norma. El aspecto negativo de estas definiciones es que, por su naturaleza, lo ideal no puede materializarse, es inalcanzable. Frente a esta obviedad cabe, sin embargo, una reflexión positiva: la determinación de lo ideal en el plano teórico puede ser útil como modelo para mejorar al máximo la realidad existente.

Diversos autores interesados en la optimización de la terapia aerosólica han descrito las características

que debería poseer el inhalador ideal (II) ⁽¹⁻³⁾. La descripción varía ligeramente de unos a otros, según la apreciación de los autores. Todos ellos, sin embargo, y también los lectores, aceptarían con facilidad que, como mínimo, el II debería satisfacer las exigencias siguientes:

- producir el máximo depósito pulmonar de la dosis en cada activación
- ser de uso fácil y accesible en cualquier circunstancia y para cualquier paciente
- no necesitar de una maniobra especial para la inhalación
- poder suministrar cualquier fármaco de los empleados en terapia aerosólica
- ser portátil, inaparente, pequeño, silencioso, multidosis, con registro de las dosis usadas o restantes, barato, fiable y consistente
- no requerir más energía que la sencilla manipulación y la respiración normal
- no ser influible por las condiciones medioambientales

La realidad, sin embargo, es muy decepcionante⁴: entre el 28% y el 68% de los pacientes no usa los inhaladores disponibles en la actualidad de manera suficientemente correcta como para obtener el beneficio terapéutico esperable⁽⁵⁾. La ineficiencia se debe en parte a la dificultad de la maniobra de inhalación requerida, al desconocimiento de los pacientes y de sus cuidadores, y en parte a las dificultades del manejo y limitaciones de los dispositivos. Los párrafos siguientes pretenden examinar las causas de este lastimoso fracaso y las posibilidades de optimizar el uso de los inhaladores actuales para lograr la máxima aproximación al ideal.

Aerosoles

La inhalación y depósito pulmonar de partículas son hechos de gran complejidad; con el agravante de parecer intuitivamente fáciles de realizar. Probablemente por eso, tanto los pacientes como el personal sanitario que los atiende, muestran gran desconocimiento al respecto. Así, un estudio español del uso del inhalador de cartucho presurizado puso de manifiesto que sólo el 9% de 746 pacientes, el 15% de 466 enfermeras y el 30% de 428 médicos fueron capaces de realizar un inhalación correcta⁶. La consecuencia es, muchas veces, el fracaso de la terapéutica por vía inhalatoria o, cuanto menos, la reducción de su eficacia.

Las partículas inhaladas se transportan por el aire circulante a lo largo del sistema respiratorio y su depósito depende directamente de fenómenos físicos: inercia, gravedad y movimiento browniano (o difusión), además de factores modificadores de las características de las partículas y de factores fisiológicos y patológicos del sistema respiratorio. La inercia provoca el **impacto** de las partículas contra la superficie de la mucosa. La gravedad es responsable de la **sedimentación**, y el movimiento browniano, o choque errático de las moléculas de gas circundantes, causa la traslación por **difusión** de las partículas más pequeñas. La vía aérea superior, por la que el aire circula a mayor velocidad, es donde el impacto representa el mecanismo de depósito predominante, que afecta preferentemente a las partículas mayores. La sedimentación es el mecanismo más importante en las vías respiratorias bajas, en la zona donde el flujo respiratorio va disminuyendo. Cuando cesa el flujo aéreo de masa y da paso al flujo por difusión, en el territorio de las vías más pequeñas y de la zona respiratoria, es la propia difusión la que traslada las partículas y las deposita sobre la mucosa, ayudada por el tiempo de residencia del aire inhalado en la zona, que es relativamente grande. Entre los factores modificadores del depósito se distinguen los que alteran las

partículas en tamaño y densidad, y los que afectan a los mecanismos de depósito. Las partículas de sustancias muy hidrófilas se afectan por la humedad y temperatura ambiente. Tienden a crecer en tamaño al entrar en el sistema respiratorio. Al tiempo que las partículas aumentan de tamaño, su densidad disminuye, aproximándose a 1.0. Estos cambios hacen que el depósito de partículas de polvo hidrófilo de un tamaño inicial de una micra alcance el 40%, y el de partículas hidrófobas del mismo tamaño sea sólo el 22%. Por esta causa, los aerosoles de naturaleza hidrófila y mayores de 0,3 micras muestran una gran retención pulmonar⁷. La carga eléctrica es otro factor modificador del depósito, aunque menos importante, y puede favorecer la agregación y coagulación de partículas con el consiguiente aumento de tamaño. Cuando el gas que transporta las partículas es más pesado (o ligero) que el aire, las partículas penetran más (o menos) profundamente en el sistema respiratorio que si se inhalan con aire atmosférico.

La forma más inmediata de influir sobre los mecanismos de depósito o, mejor dicho, favorecer su importancia relativa, es modificar el patrón ventilatorio. Así, la respiración lenta de un gran volumen circulante favorece el depósito general de partículas, primando la sedimentación y difusión. Lo opuesto, la respiración rápida y corta, favorece en general el impacto, especialmente el de las partículas mayores. La frecuencia respiratoria baja aumenta el tiempo de residencia y, por consiguiente, la sedimentación y en menor grado la difusión. Esta última aumenta al ser mayor el número de partículas que llega al territorio respiratorio. El tiempo de residencia se favorece con una apnea post-inspiratoria.

Los aerosoles médicos se fabrican, en general, con la intención de un depósito preferencial en una región predeterminada del sistema respiratorio. Para lograr el objetivo, no sólo hay que determinar el tamaño y características de las partículas. También hay que

manipular el patrón ventilatorio de inhalación (respiración única de bolo de aerosol, respiración y producción continuas, velocidad de inspiración, apnea, etc.) y, en ocasiones, la composición del gas con el que las partículas se inhalen. No es posible alcanzar un depósito preferencial exclusivamente en el segmento bronquial superior. La mayor eficiencia aquí es sólo del 25%⁸. También en el segmento bronquial inferior el depósito preferencial es bajo; el máximo se alcanza con partículas de 6 micras y volumen de aire inspirado de 1.000ml, respirando a flujo muy bajo (50 ml/s). Bien diferente es la gran eficiencia, del orden del 75%, con la que partículas de 1 micra se depositan preferentemente en el segmento alveolar, también a bajo flujo (100ml/s) y volumen de 1.000ml.

El aerosol puede producirse de forma continua durante minutos o bien en un bolo dosificado que se depositará en diferentes segmentos del sistema respiratorio, según el punto de la inhalación en que el bolo se libere. Los bolos de aerosol de 1 micra en inhalación lenta seguida de apnea se depositan muy eficaz- y especialmente en los segmentos más periféricos. El hecho importa cuando se pretende hacer llegar un fármaco al territorio bronquiolo-alveolar, y también cuando se intenta alcanzar la circulación sistémica. Al final de la inhalación, las partículas del aerosol están mayoritariamente en el segmento en el que el bolo ha penetrado. Si se produce entonces una apnea de 10 a 12 s, las partículas pueden sedimentarse allí con un depósito preferencial cercano al 90%. Incluso las partículas de 6 micras pueden depositarse en las vías aéreas pequeñas si a su inhalación lenta le sigue una apnea post-inspiratoria de 10s⁸. Una solución alternativa es usar bolos de partículas más pequeñas, de 1 micra, pero hidrófilas, que al principio son demasiado pequeñas para depositarse en orofaringe y laringe, pero crecen suficiente a lo largo del tracto respiratorio como para depositarse por

completo en las vías aéreas pequeñas. Todos estos hechos condicionan la maniobra inhalatoria y configuran su necesaria complejidad.

Aerosolizadores en medicina

Los aparatos generadores de aerosol para aplicaciones médicas varían mucho en sus principios y características, lo que hace su clasificación difícil. Pero en un in-

tento de presentarlos de forma sistemática aquí, se agrupan según la Tabla I. Algunos de ellos podrían clasificarse indistintamente en más de un apartado. Ello es particularmente cierto en los de nuevo diseño, pues una tendencia en la búsqueda del II es la "convergencia de diseño", que intenta reunir las ventajas de cada tipo en un sólo inhalador. La abundancia de dispositivos y sus diferencias indican, por otro lado, que la consecución del dispositivo "ideal" esta lejos de alcanzarse. En bue-

TABLA I
Tipos de Generador* de Aerosol en Medicina
según el mecanismo de aerosolización

I. Respiración única de Aerosol dosificado por:

- **cartucho presurizado con hidrofluoroalcanos líquidos**
(Caso particular: cartucho a presión de disparo activado por inspiración (ej. Autohaler®))
- **aspiración de aerosol en polvo de:**
 - uni o multidosis prefijadas en "blisters" o cápsulas , (ej. Accuhaler® GSK, Handihaler® Boehringer Ing.)
 - reservorio multidosis (ej. Clikhaler® Innovata Biomed, Easyhaler® Orion Pharma, Novolizer® Meda Pharma, Turbuhaler® Astrazeneca)

II. Respiración múltiple y generación continua (Nebulizadores):

- **Neumáticos, por impactador de chorro (Venturi)** (ej. Hudson®)
- **Eléctricos, por ultrasonidos (cristal piezoeléctrico)** (ej. Pari®, Aerogen®)
- **Mixtos:** vial dosificador, controlado electrónicamente (AERx®), compresor eléctrico dosificado por miniordenador (Halolite TM®)

Otros :

- líquido almacenado, impulsado por muelle (ej. Respimat®)
- dispersión por carga eléctrica de alto voltaje (ej. Batelle Pharma)
- evaporación-condensación a través de generador de capilar caliente (ej. Chrysalis Technology)

* Algunos de ellos en desarrollo o no disponibles en España.

na parte, ello se debe a que las necesidades planteadas en clínica son muy diversas y, también de forma muy importante, al hecho de que un objetivo fundamental es adaptar el inhalador no sólo a las necesidades sino también a las características y circunstancias de los pacientes y de su enfermedad, con lo que se amplía el número de exigencias en una medida difícil de satisfacer.

Dispositivos dosificadores. Entre ellos se incluyen los dispositivos de cartucho presurizado (pMDI, por el acrónimo Inglés de **p**ressurized **M**etered **D**ose **I**nhaler), con válvula de apertura y cierre, y con la mezcla a aerosolizar en forma inicialmente líquida; los dispositivos de aerosol en polvo (DPI, por el acrónimo de **D**ry **P**owder **I**nhaler); y otros generadores, mecánicos o electromagnéticos, de desarrollo más reciente.

El pMDI sigue siendo el dispositivo de referencia entre los dosificadores de uso médico, habiendo experimentado cambios y refinamientos diversos en el cartucho y sistema valvular a lo largo de sus más de 50 años de aplicación a la medicina⁹. El último de estos cambios se ha producido en la mezcla de gas propelente, que fue de cloro-fluorocarbonos (CFC) y ha pasado a ser de hidrofluoroalcanos (HFA), gases no tan agresivos al medio ambiente¹⁰. El cambio ha traído consigo que los aerosoles contengan ahora la sustancia protagonista disuelta en los HFA y no, como anteriormente, en forma de partículas sólidas suspendidas en el propelente, que a la presión interior del cartucho es líquido y se evapora al salir. Por esta diferencia, los pMDI con HFA no necesitan de la agitación del cartucho previa a la inhalación. En ellos, además, la velocidad de salida del aerosol es menor y la temperatura del aerosol es de +8 °C, nada agresiva con la mucosa bucal y lingual, a diferencia de los -29 °C con los CFC, que con frecuencia producían irritación (“lengua de Freón”) y rechazo. La fuerza de salida, que era de 95mN en el Ventolín-CFC, es 29mN en el Proventil (Salbutamol)-HFA.¹¹ El bolo del aerosol es más alargado

y lento en salir, por lo que la coordinación del disparo con la inspiración del paciente es menos exigente. En general, las partículas de los nuevos aerosoles de HFA son más pequeñas, alrededor de 1 micra, y se depositan en regiones más profundas¹².

La reformulación necesaria en el cambio de los aerosoles de CFC por los de HFA ha sido técnicamente compleja, puesto que el tamaño de partículas generadas por los HFA es menor y mayor el depósito pulmonar, preferentemente periférico. Con ello se observó un mismo efecto clínico del aerosol HFA a la mitad de dosis del aerosol CFC. Para evitar confusiones y la necesidad de nuevos estudios clínicos, se aplicó la técnica de MODULITE en el diseño de los inhaladores, con objeto de generar aerosoles con tamaño de partículas y masa del fármaco próximos a los de las formulaciones con CFC. El resultado hizo innecesario el cambio de dosis. Así pues, estos nuevos inhaladores parecen claramente ventajosos.

El aerosol producido por los pMDI sufre una retención importante en el mismo dispositivo y, lo que es más relevante médicamente, un depósito apreciable (30% con pMDI-HFA) - similar o inferior a la de los inhaladores de polvo en la orofaringe. La coordinación entre disparo e inspiración es crítica: si el paciente dispara la dosis 0,5s antes de comenzar a inspirar, el depósito pulmonar se reduce en un 34%, y si lo hace transcurrida ya la primera mitad de su inspiración, la reducción es de 41%¹¹. La complejidad de la maniobra induce la comisión de diversos errores (ver Tabla II). El problema es que la necesaria coordinación del disparo con la inhalación correcta del bolo resulta difícil a una proporción importante de pacientes (43%)⁶. Para mitigar estos aspectos negativos se utilizan reservorios con válvula (cámaras espaciadoras), que permiten la evaporación y consiguiente reducción del tamaño de las partículas y la inhalación a comodidad del paciente, haciéndola independiente del disparo¹¹. La adición de una cámara a un pMDI-HFA reduce el

TABLA II
Errores observados en el uso de Inhalador
dosificado de cartucho presurizado (*)

Acción (omisión)	errores (%)
Destapar el inhalador	3'5
Agitar el inhalador	35'4
Mantenerlo vertical	6'1
Espirar hasta volumen residual	42'3
Colocar la boquilla entre los labios y dientes	7'5
Inhalar lento y disparar simultáneamente el pMDI	33'8
Continuar inhalando sin interrumpir	43'3
Aguantar el aire 10 segundos	47'1

(*) UN error no consignado en esta tabla pero observable en algunos enfermos es el disparo repetido varias veces durante la misma inspiración. Tabla adaptada de Sanchis J, en Viejo Bañuelos Editor. Actualización Neumológica, 35 Simposio de Neumología, Burgos 2009, Impr. Santos, pags.:61-70, 2009.

depósito bucal sin cambiar o incluso incrementando ligeramente el depósito pulmonar del aerosol¹³. Los espaciadores sin válvula- menos útiles-, facilitan simplemente la evaporación y reducen el impacto de las partículas en la orofaringe al ampliar la distancia recorrida por las mismas. En la actualidad, se dispone de varias cámaras espaciadoras suficientemente eficaces, que reducen el depósito buco-faríngeo al 5-10%¹³, aunque suponen una adición abultada y engorrosa al inhalador, que pierde así su ventajosa portabilidad. Este último hecho puede ser la causa de su mayor problema: el escaso éxito entre los pacientes¹⁴.

Los DPI están disponibles desde hace más de 3 décadas, pero han alcanzado un notable desarrollo y perfeccionamiento en los últimos diez años, cuando ha habido que buscar alternativas a los propelentes

de CFC. Los DPI actuales obtienen la energía mecánica necesaria para generar el aerosol del esfuerzo inspiratorio del paciente. Estos dispositivos aerosolizan la sustancia medicamentosa desagregando las partículas del polvo hasta recobrar el tamaño predeterminado en su elaboración. La dispersión del polvo en partículas respirables depende de la creación de flujo turbulento dentro del dispositivo, lo que está en función de su diseño; su óptimo es diferente en cada tipo de DPI¹⁵, y es especialmente exigente en el Turbuhaler. Por la forma de resolver la dosificación, los DPI se distinguen en 2 grupos: los que liberan las partículas de aerosol contenidas en una cápsula o burbuja dosificada por el fabricante, y los que, mediante un dispositivo dosificador, extraen de un depósito la cantidad a inhalar. Al ser el paciente el que inicia y controla la aerosolización con su inspiración, los pro-

blemas de coordinación planteados por el pMDI se minimizan en los DPI. No obstante, los dispositivos de polvo dependen críticamente de la capacidad del paciente de generar un flujo inspiratorio suficientemente alto y súbito, que no suele ser posible antes de los 5-6 años de edad, ni en las crisis intensas o los estadios avanzados de enfermedades obstructivas.

La impresión de médicos y pacientes es que los DPI son más fáciles de usar, aunque una reciente revisión sistemática de la literatura revelaba que entre un 4% y un 94% de pacientes, según el DPI y el método de evaluación empleados, no usaba correctamente su DPI¹⁶. Hay diversas posibilidades de error en su manipulación, varias de ellas específicas de cada tipo de dispositivo, por las que la inhalación puede ser defectuosa e ineficaz¹⁷ (ver Tabla III). Así, la emisión de la dosis puede ser incorrecta por no haber hecho bien la carga de la dosis, o no hacerla en la posición aconsejable del inhalador. La mani-

pulación requerida para la carga, la punción de la cápsula o la apertura del "blister", es específica de cada tipo y su fracaso -más frecuente de lo imaginable- impide la inhalación del fármaco. El hecho es tan simple como no haber retirado la tapa de la boquilla, inhalar entre los dos giros de la base del Turbuhaler, o, en el caso del Accuhaler, retornar la palanca a la posición inicial antes de inhalar. El paciente puede haber iniciado la inspiración sin la brusquedad y aceleración necesarias para el desagregado óptimo de las partículas, puede haber exhalado previamente a través del dispositivo dispersando con ello la dosis una vez ya cargada o saturando de humedad el conducto, lo que producirá la agregación de las partículas. Además puede, después, almacenar inadecuadamente el dispositivo y exponerlo a humedad alta (siendo la mayoría de estos aerosoles altamente hidrófilos), etc. En el diseño de los inhaladores se intenta introducir impe-

TABLA III
Errores observados en el uso de inhalador de polvo seco

Acción (omisión)	errores (%)
Preparar el inhalador para usarlo	11'9
Mantenerlo en la posición correcta	16'1
Espirar hasta volumen residual	49'8
Colocar la boquilla entre los labios-dientes	3'1
Inspirar brusca-, enérgica- y profundamente	20'6
Aguantar el aire 10 segundos	47'1

dimentos a algunos de los errores más comunes. Este es el caso del Novolizer, que proporciona una señal acústica y visual de confirmación de inhalación con flujo satisfactorio, impide acceder a una nueva dosis si la anterior no se ha inhalado y aporta más depósito pulmonar con un flujo de 35 l/min, inferior al requerido por otros DPI y al alcance de la mayoría de pacientes¹⁸. Todas estas consideraciones llevan a la conclusión de que, tanto los pMDI como los DPI requieren una instrucción específica, detallada y comprobada sobre la maniobra de inhalación y su revisión sistemática y periódica, si se desea un uso óptimo y un cumplimiento adecuado.^{5, 19}

Muy pocos de entre los dispositivos existentes están respaldados por estudios de pacientes en número suficiente y condiciones de uso clínico. Pese a todas estas limitaciones, la experiencia clínica generalizada sugiere que los más usados actualmente ofrecen buenos resultados terapéuticos cuando se utilizan correctamente, sin que haya una clara superioridad entre los diversos modelos disponibles. Ello ha llevado a comisiones de expertos tan prestigiosas como la que respalda la Guía BTS a basar la elección del dispositivo en las preferencias del paciente y disponibilidades del medio, siempre que se valore la dosis y la administración según la comprobación cuidadosa de la respuesta clínica.²⁰

Nuevas propuestas de MDI

El desarrollo de diversos pMDI que se disparan por la propia inspiración del paciente se ofrece como la mejor alternativa para resolver los problemas de coordinación¹⁹. También se ha intentado facilitar la inhalación enlenteciendo la salida del aerosol²¹. En el

mismo sentido, la sustitución de los CFC por HFA como propelentes, comentada antes, ha hecho ya más fácil la maniobra inhalatoria requerida por los pMDI.

Como respuesta a los problemas derivados del uso de propelentes, Respimat®, de reciente aparición, aerosoliza una solución líquida mediante la compresión de un muelle alojado en su base. Permite así dosis múltiples de un aerosol cuya proporción de partículas finas es el doble de las conseguidas por los pMDI con CFC. Además, genera el aerosol durante un tiempo más largo, 1,2s en comparación con el 0,1s de los pMDI con CFC, y a una velocidad de salida 5 veces menor, lo que disminuye el impacto en orofaringe y hace la inhalación más aceptable y fácil de coordinar con la inspiración²². Por sus características se le considera un nebulizador de “niebla suave” (*soft mist inhaler o MDI de líquido*). El Respimat® parece un excelente dispositivo pero hasta el momento se ofrece sólo para el Tiotropio y Formoterol. Diversas industrias se dedican actualmente al desarrollo de inhaladores sin propelente, con sólo la solución medicamentosa, para alcanzar mayor precisión en la dosis y un volumen mínimo a aerosolizar. El lector puede encontrar información más detallada sobre estos desarrollos en la referencia²².

Nebulizadores. Su ventaja sobre los inhaladores dosificados es que, excepto en situaciones particulares que requieren control específico del patrón ventilatorio y la dosis inhalada, en la mayoría de aplicaciones clínicas la exigencia de colaboración del paciente es mínima. Los aparatos más utilizados se distinguen por el mecanismo de aerosolización en 2 tipos (ver Tabla I): el neumático, basado en un impactador de chorro, y el ultrasónico. El de chorro requiere una fuente de presión neumática de aire atmosférico u otro gas pa-

ra conseguir el efecto Venturi necesario en la nebulización de la solución, generalmente acuosa, que se pretende administrar. El ultrasónico necesita una fuente de electricidad para activar su cristal piezoeléctrico, cuya oscilación genera los ultrasonidos que aerosolizarán la solución. El rendimiento y las características del aerosol producido por distintos nebulizadores son muy diferentes entre los 2 tipos y entre aparatos del mismo tipo. Recientemente, las limitaciones en el manejo y el bajo rendimiento de los nebulizadores, junto a la perspectiva de su uso para aerosolizar fármacos más caros o de precisa dispensación, han impulsado la exploración de soluciones diferentes de indudable interés²³: desde el inhalador electrónico portátil activado por la inspiración y con viales dosificados (AERx®), al que incorpora un compresor controlado por un mini-ordenador (HaloLite TM®), que monitoriza la respiración del paciente y le aporta la dosis de aerosol en el momento adecuado. El mini-ordenador registra además la fecha, hora y dosis recibida en cada tratamiento, lo que ayuda a valorar el cumplimiento²³.

Hasta el presente las indicaciones absolutas de los nebulizadores son muy pocas: quizás, la aerosolización de formulaciones concretas (p.ej.: rhDNasa, antibióticos, lignocaína) y los pacientes demasiado enfermos o incapaces de colaborar en la inhalación. Son más bien razones de conveniencia y comodidad del paciente y del personal médico las que en general llevan a su uso. En las situaciones en que tanto los nebulizadores como los pMDI pueden emplearse, los estudios comparativos demuestran, como mínimo, su equivalencia sino la superioridad de los pMDI para el adulto y el niño pequeño^{24, 25}. El uso clínico de nebulizadores se ha basado con frecuencia en la creencia no demostrada de beneficios

de las grandes dosis en enfermedades "resistentes", y se ha reforzado por el indudable efecto placebo de esta forma terapéutica, que está especialmente necesitada de rigurosos ensayos clínicos comparativos²⁶.

Aerosoles para administración sistémica de fármacos²⁷

En el cuerpo humano no existe otra ruta de administración no invasiva que proporcione la facilidad de acceso, biodisponibilidad y rapidez del epitelio pulmonar. El pulmón es más permeable a las pequeñas moléculas y macromoléculas que el tubo digestivo. Además, con la administración oral, un fármaco se somete directamente a la degradación enzimática en la pared intestinal y el hígado, lo que no ocurre de inmediato cuando el pulmón es la puerta de entrada. Algunos de los fármacos en desarrollo más prometedores son péptidos y proteínas, aunque todavía no hay compuestos inhalados disponibles para procesos sistémicos (con excepción de la diabetes). En su contra, la vía inhalatoria presenta más dificultades que otras rutas de administración para la medición de las dosis proporcionadas. Para este aspecto, en el hombre suele recurrirse al empleo de aerosoles de la sustancia marcada con un trazador radiactivo.

¿Cuán lejos estamos del II?

La inhalación ineficaz es un hecho frecuente con el pMDI (ver Tabla II). Un estudio de 100 adultos que

usaban por primera vez un pMDI mostró que, siguiendo las instrucciones del folleto del fabricante, sólo el 21% pudo hacer la inhalación correcta. La cifra alcanzó el 52% después de que los pacientes recibieran instrucciones específicas por un monitor experto¹⁹. Los errores más comunes y determinantes de fracaso terapéutico son la falta de coordinación entre disparo e inspiración, 43%, y el no realizar la apnea post-inspiratoria, 56 %⁶. Además, con frecuencia los pacientes disparan el inhalador antes o al final de la inspiración, incluso durante la apnea posterior²⁸. En una muestra de 1173 pacientes, el 24% paró la inspiración al activar el disparo del pMDI y un 12% continuó inspirando por la nariz²⁸. Múltiples estudios corroboran estas observaciones y llevan a la conclusión de que el pMDI sólo debería prescribirse a pacientes que hayan demostrado de forma fehaciente la maniobra de inhalación correcta. Además, como la habilidad y conocimiento de la maniobra se deterioran con el tiempo, la comprobación del uso correcto es indispensable y debe repetirse periódicamente²⁹. Una característica clínicamente importante y excesivamente olvidada por los fabricantes del pMDI es la disponibilidad de un contador de dosis. Pese a la necesidad de los pacientes de saber cuantas dosis quedan en su inhalador³⁰, muy pocos dispositivos incorporan un contador, y para su función no hay sustituto satisfactorio.

A las dificultades de los pacientes en el uso correcto del pMDI, se une la constatación del serio desconocimiento, señalado al principio, de la maniobra inhalatoria correcta por los propios profesionales que deberían enseñar y supervisar al paciente⁶. Por muy eficaz que sea el fármaco prescrito y muy bueno sea el inhalador a utilizar, no servirán de nada si

la medicación no alcanza a depositarse donde debe. Sin duda, el factor más importante en la administración de fármacos aerosolizados es la forma en que el paciente maneja su inhalador y hace la inhalación. Por esta misma razón esta es el área donde se pueden y deben hacer más progresos hacia un resultado *ideal*⁶¹. La forma correcta puede enseñarse fácilmente con una demostración, en menos de 10 min.^{29, 32, 33}. Más difícil de explicar y de comprender es mediante instrucciones escritas y folletos³². Según estudios diseñados al efecto, la educación mejora el uso de todos los inhaladores³³.

En relación con la terapéutica inhalatoria y el uso de inhaladores, el cumplimiento o adherencia al tratamiento por el paciente puede variar entre adecuado y nulo. La falta de adherencia o el cumplimiento deficiente puede ser intencionada cuando el paciente es conocedor de la forma de realizarla y decide no hacerla, y no intencionada cuando la inobservancia se debe a desconocimiento^{34, 35}. Numerosos trabajos han documentado una generalizada falta de adherencia de los dos tipos en el tratamiento con inhaladores^{36, 37}. Las causas son diversas: desconocimiento de pacientes y médicos, comentario ya antes, complejidad del manejo de inhaladores, temores y falsas creencias sobre la medicación prescrita -especialmente los corticoides inhalados-, deficiencias en la relación médico-enfermo, elementos socio-culturales, tipo de vida del paciente, etc., que hacen de la adherencia un fenómeno muy complejo y difícil de abordar^{14, 35}. No cabe duda, sin embargo, que una buena comunicación médico-enfermo y el mayor conocimiento por el paciente de su enfermedad, tratamiento y uso correcto de los inhaladores prescritos, son elementos esenciales para aspirar a la adherencia óptima. En este con-

texto y reconociendo la distancia de los inhaladores actuales respecto del ideal, es indudable que la mejora del conocimiento y familiarización con el o los dispositivos prescritos, del porqué y cómo de su uso, de la selección del inhalador de acuerdo con las características y preferencias del paciente, pueden mejorar ostensiblemente el resultado del tratamiento inhalado (ver Tabla IV). El médico debe explicar al paciente como actúa y el efecto que debe esperar de su medicación, como reconocer si el fármaco actúa y cuando no, conocer los efectos no deseados más comunes y los más importantes o graves, cuando y cuantas veces debe hacer las inhalaciones, lo que no debe hacer (p.ej. disparar repetidamente el dispositivo en una misma inspiración, por grave que sea la situación; o cuando la frecuencia de inhalaciones es excesiva), cuando y hasta cuantas veces debe aumentar las dosis y cuando debe procurarse ayuda médica. La confec-

ción de un plan de medicación escrito es un elemento fundamental para su adherencia al tratamiento, su correcta medicación y la coordinación con sus propias rutinas. El plan debe contener una lista de los fármacos prescritos, el papel de cada uno, su dosis y frecuencia, rapidez y duración de su efecto³⁹. La repetición de la instrucción sobre el uso de los inhaladores en las visitas sucesivas mejora claramente la adherencia al tratamiento³⁹.

Frecuentemente, el médico debe prescribir más de un fármaco inhalado y es muy conveniente, si posible, que sea con el mismo tipo de inhalador⁴⁰. Debe tener presente que la maniobra de inhalación requerida por los pMDI es opuesta a la necesaria con los DPI (Tabla V) y es prácticamente imposible conseguir que el paciente use los dos con la maniobra que les es propia. La elección del dispositivo más adecuado puede facilitarse con la consideración de las preguntas formuladas en la Tabla VI.

TABLA IV
Características del paciente y tipo de inhalador más adecuado

Paciente con	Inhalador de elección
• buena coordinación y flujo inspiratorio deficiente*	pMDI
• buena coordinación y flujo inspiratorio suficiente	DPI o pMDI
• mala coordinación y flujo inspiratorio suficiente	DPI o pMDI activ. por Inspir
• mala coordinación y flujo inspiratorio deficiente	pMDI + cámara espaciadora**

(*) Deficiente = <30 L/min.

(**) La combinación pMDI+ cámara espaciadora puede, en realidad, cubrir los cuatro supuestos, pero es la menos preferida por los pacientes.

TABLA V**Diferencias en la maniobra de inhalación entre el pMDI y DPI**

Espiración Previa: DPI: nunca hacerla a través del inhalador (puede dispersar la dosis en algunos dispositivos)

pMDI: indiferente

Inspiración: DPI: brusca y enérgica

pMDI : lenta

Agitar inhalador antes de inhalar:

DPI: No. Podría dispersar la dosis.

pMDI: innecesario con la mayoría de los nuevos inhaladores de HFA

Posición vertical del inhalador durante la carga:

DPI: necesaria en algunos, conveniente en el resto

pMDI: preferible

TABLA VI**Preguntas para la selección de un inhalador**

¿Qué inhaladores hay disponibles para el fármaco prescrito?

¿Cuál hay disponible para todos los aerosoles prescritos al paciente?

¿Cuál de ellos es más fácil de usar?

¿Cuál prefiere el paciente?

¿Cuál de ellos es más barato?

¿Cuál es el más adecuado y conveniente para la situación clínica del paciente?

¿Demuestra el paciente ser capaz de usar correctamente el inhalador elegido?

¿Está el médico familiarizado con el uso del inhalador elegido?

Bibliografía

1. Newhouse M. Pulmonary drug targeting with aerosols. *Am J Asthma Allergy Pediatr* 1993; 7: 23-35
2. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997; 34:443-467
3. O'Connor BJ. The ideal inhaler: design and characteristics to improve outcomes. *Respir Med* 2004; Suppl A, s10-s16
4. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M et al. The need to improve inhalation technique en Europe: A report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006; 100: 1479- 1494
5. Fink JB, Rubin BK. Problems With Inhaler Use: A Call for improved Clinician and Patient Education. *Respir Care* 2005; 50:1360-1374
6. Plaza V, Sanchis J. Medical personnel and patient skill in the use of metered dose inhalers: a multicentric study. CESEA Group. *Respiration* 1998; 65:195-198.
7. Ferron GA, Kreyling WG, Haider B. Inhalation of salt aerosol particles: II Growth and deposition in the human respiratory tract. *J Aerosol Sci* 1988; 19:611-631.
8. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:315-320.
9. Anderson PJ. History of aerosol therapy: Liquid Nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005; 50:1139-1149
10. Hendeles L, Colice GL, Meyer RJ. Withdrawal of Alburol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med* 2007; 356: 1344-1351
11. Dolovich M, Leach C. Drug delivery devices and propellants, en: *Asthma& Rhinitis*, 2ª Ed. Edts, W. Busse, S. Holgate, Blackwell Sci, UK, Capt 12, p1719-1731, 2000
12. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone : a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122:510-516.
13. Leach CL, Davidson PJ, Boucheau RJ. HFA Beclomethasone provides equivalent lung deposition with or without add-on spacers. *Eur Respir J* 1997; 10 (p1522),236s
14. Brennan VK, Osman LM, Graham H, Critschlow A, Everard ML. True device compliance: the need to consider both competence and contrivance. *Respir Med* 2005; 99: 97-102

15. Hindle M Byron PR. Dose emissions from marketed dry powder inhalers. *Internat. J Pharmacol* 1995; 116: 169-177.
16. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593-604
17. Plaza V, Giner J, Gómez J, Casan P, Sanchis J. Conocimientos y destreza en el manejo del inhalador Turbuhaler* por parte del personal sanitario. *Arch Bronconeumol* 1997; 33:113-117.
18. Kohler D. Novolizer: new technology for the management of asthma therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(Suppl 1): s11-s16
19. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir Med* 2000; 94: 496-500
20. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(Suppl 1):i29-i31.
21. Gabrio BJ, Velasquez DJ. Slow Spray Metered Dose Inhaler. United States Patent nº US 6,615,826 B1. Sep. 9, 2003
22. Byron PR. Drug delivery devices. Issues in drug development. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1: 321-328
23. Denyer J, Pavia D, Zierenberg B. New liquid drug aerosol devices for inhalation therapy. *Eur Respir Rev* 2000; 10(72):187-191.
24. Williams JR, Bothner JP, Swanton RD. Delivery of albuterol in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 263-267
25. Brocklebank D, Ram F, Wright J et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review. *Heath Technol Assess* 2001; 5(26(Executive summary)):1-12
26. Muers MF. The rational use of nebulizers in clinical practice. *Eur Respir Rev* 1997; 7(44):189-197.
27. Patton JS FC, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:338-344.
28. Crompton GK. Problems patients have using their pressurised aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl. 119): 101-104
29. Van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Hervaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997; 32(Suppl) s87-s95
30. Sander N, Fusco-Walkert SJ, Harder JM, Chipps BE. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 34-38
31. Broeders MEAC, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PNR. The ADMIT series. Issues in inhalation therapy. 2) Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 76-82
32. Roberts Rj, Robinson JD, Doering PL, Dallman JJ, Sterves RA. A comparison of various types of patient instruction in the proper administration of metered inhalers. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 16 53-55

33. Giner J, Macián V, Hernández C y el grupo EDEN. Estudio multicéntrico y prospectivo de "educación y enseñanza" del procedimiento de inhalación en pacientes respiratorios (estudio EDEN). Arch Bronconeumol 2002; 38: 300-305
34. Cochrane GM, Horne R Chanez P. Compliance and asthma. Respir Med 1999; 93: 763-769
35. Horne R. Compliance, adherence and concordance: Implications for asthma treatment. Chest 2006; 130: 65s-72s
36. Cochrane GM, Bala MV, Downs KE, Mausekopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: Patients compliance, devices and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542-550
37. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regime. Respir Care 2005; 50: 1346-1359.
38. Gibson PG, Ram FSF, Powell H. Asthma Education. Respir Med 2003; 97: 1036-1044
39. Takemura M, Kobayashi M, Pham M et al . Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in Asthma. J Asthma 2010; 47: 202-208
40. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Ziehuis GA, Seyder ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. Eur Respir J 1999; 14: 1034-1037.



Agonistas adrenérgicos β_2 y asma. ¿Menos es más?

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA, RAQUEL LÓPEZ REYES

Resumen

Desde hace varias décadas se sabe que, en el asma, la toma regular de simpaticomiméticos β_2 de acción corta puede ocasionar efectos adversos graves y dificultar el control adecuado de la enfermedad. Aquellos primeros estudios dejaron bien claro que dichos agentes debían reservarse para situaciones de rescate. Con la aparición de los agonistas adrenérgicos β_2 de larga duración a finales de los años 80 del siglo pasado, se inicia una nueva etapa en el tratamiento de este proceso. Sin embargo, los problemas ya detectados con los de acción corta hicieron aconsejable establecer una vigilancia estrecha sobre su seguridad a corto y medio plazo. Los ensayos clínicos y metaanálisis realizados al respecto han concluido resultados discrepantes pero la lectura cuidadosa de los datos disponibles indican que el uso regular de salmeterol o formoterol sin

corticoides inhalados lleva aparejado un aumento de la hiperrespuesta bronquial y/o una merma del antagonismo funcional a través de diversos mecanismos todavía no bien definidos (desensibilización del receptor adrenérgico, potenciación de la respuesta a contracturantes, actividad proinflamatoria de los agonistas β_2 ...). Por el contrario, su combinación con corticoides inhalados resulta segura para la gran mayoría de los pacientes. De todos modos, y aquí está el debate, hay motivos para pensar que en un subgrupo de asmáticos, bajo determinadas condiciones pendientes aún por perfilar, los corticoides inhalados atenúan pero no hacen desaparecer el riesgo de secundarismos no deseados. Conocer la existencia de esta posibilidad debe hacernos reflexionar a la hora de diseñar las mejores estrategias terapéuticas. En el asma, como en cualquier otra patología compleja, no hay enfermedades sino enfermos.

Introducción

De entre todos los medicamentos con capacidad para relajar el músculo liso de la vía aérea, los agonistas adrenérgicos β_2 son los que poseen una mayor eficacia broncodilatadora en el asma^{1,2}. Sin embargo, la utilización regular de esta clase de fármacos ha sido motivo de no pocas discusiones al existir dudas razonables sobre su seguridad^{3,4,5}. De hecho, las epidemias de muerte por asma ocurridas en diferentes países durante los años 60, 70 y 80 del pasado siglo, fueron achacadas directa o indirectamente a la toma continuada de simpaticomiméticos de acción corta (*vgr.*, isoproterenol o fenoterol) (SACs)^{2,3,4,5,6}. El caso de Nueva Zelanda, el mejor analizado, refleja muy bien la magnitud del problema. Allí el aumento de mortalidad relacionada con asma comenzó a detectarse cuando el fenoterol fue introducido en 1976 y la tasa de muerte entre los asmáticos de 5 a 34 años se mantuvo elevada (por encima de 2,3/100.000/año) a lo largo de una década⁷. En

1989 se publicó el estudio fundamental de Crane *et al.*, que apuntaba como causante del fenómeno al fenoterol⁸. Ello provocó una caída rápida en las ventas de este fármaco y, paralelamente, un descenso drástico de las muertes por asma mantenido durante los años siguientes⁷ (figura 1). Nunca se consiguió aclarar de forma convincente qué mecanismos explicaban esa asociación (véase después), pero lo que sí quedó claro a partir de entonces es que el empleo de estas sustancias debía reservarse para situaciones de rescate^{2,3,5,6,9}.

Poco después de que finalizara la epidemia en Nueva Zelanda, salieron al mercado los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (SAPs) salmeterol y formoterol. Su aparición condicionó un cambio sustancial en los esquemas terapéuticos al demostrarse que, combinados con corticoides inhalados, constituyen la mejor alternativa para el asma persistente moderada o grave que mantiene inestabilidad clínica y alteración del funcionalismo pulmonar recibiendo esteroides a dosis intermedias o altas^{10,11}. No obstante, los reparos

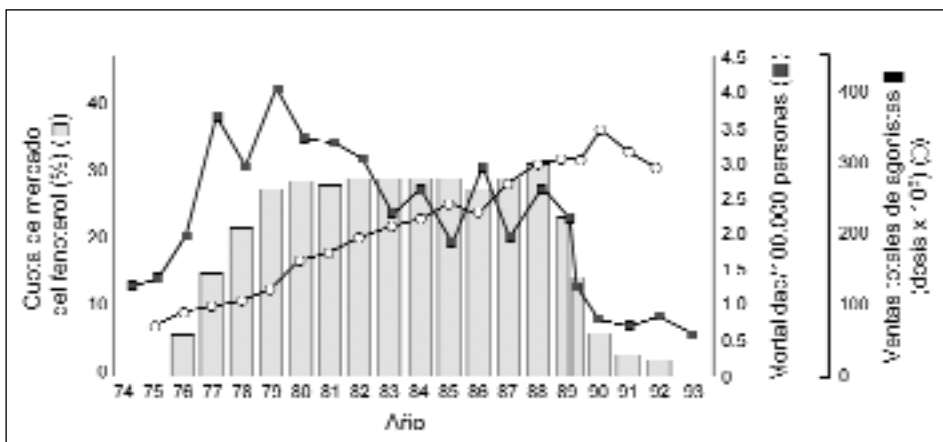


Figura 1.- Evolución de la mortalidad por asma en Nueva Zelanda para individuos entre 5 y 34 años de edad, cuota de mercado del fenoterol y ventas totales de agonistas β_2 , en dicho país, desde 1974 hasta 1993. Modificada de referencia n° 4.

que habían despertado los SACs hizo aconsejable volver a investigar si los nuevos β_2 originaban problemas de naturaleza similar. Dos publicaciones intentaron dar respuesta a ese interrogante: el Serevent Nationwide Surveillance Study (SNS)¹² y el Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)¹³.

Los estudios SNS y SMART

El SNS es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, de 16 semanas de duración y con una muestra total de 25.180 asmáticos, diseñado para estimar el perfil de seguridad del salmeterol vs. salbutamol. El SNS, realizado en el Reino Unido, avanzó que la mortalidad de causa respiratoria era unas 3 veces mayor entre los tratados con salmeterol (12 casos de 16.787) que entre los que venían recibiendo salbutamol (2 casos de 8.393)¹². Las diferencias no alcanzaron la significación estadística debido al escaso número de muertes acaecidas durante el periodo analizado. Aún así, los autores apreciaron que se podría achacar al salmeterol un caso mortal por cada 650 pacientes/año de tratamiento¹².

A la vista de estas circunstancias, y a instancias de la Food and Drug Administration americana (FDA), se propuso el estudio de farmacovigilancia SMART¹³. El SMART evalúa la seguridad de salmeterol en dosis de 42 $\mu\text{g}/2$ veces al día contra placebo, administrados durante 28 semanas y añadidos a la medicación habitual. El número de pacientes, que inicialmente estaba previsto fuera de 60.000, quedó reducido al final a 26.355 asmáticos (el 71% caucasianos y el 18% afroamericanos) ya que un análisis intermedio reveló un aumento de 8 casos mortales por cada 10.000 sujetos tratados con salmeterol respecto al placebo, atribuyéndose al salmeterol un fallecimiento por cada 700 pacientes-año

tratados¹³. Un examen posterior de los diferentes subgrupos incluidos constató que el incremento de mortalidad era mayor entre los asmáticos afroamericanos (27 casos mortales por cada 10.000 pacientes tratados con salmeterol vs., placebo) que entre los caucasianos (6 casos mortales por cada 10.000 pacientes tratados con salmeterol vs., placebo)¹³. El estudio adolece de varios problemas metodológicos (fases de reclutamiento diferentes, carencia de información sobre el grado de cumplimiento, *etc.*)¹⁴, pero sus resultados motivaron la emisión cautelar de una alerta sanitaria por parte de la FDA, exigiendo que las empresas fabricantes de adrenérgicos β_2 de acción prolongada informaran a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la posibilidad de que el empleo de estos medicamentos podía favorecer el riesgo de padecer episodios graves de asma e incluso la muerte¹⁵. El formoterol quedó finalmente incluido dado que los datos solicitados por la agencia al laboratorio correspondiente aludían también a un aumento del riesgo de episodios asmáticos graves con su uso¹⁶, y una revisión previa de tres ensayos clínicos doble ciego y comparativos con placebo venía a concluir lo mismo¹⁷.

Metaanálisis y Metaanálisis

La advertencia de la FDA generó, como era esperable, una enorme preocupación en los clínicos y en la industria farmacéutica y fruto de ello fue la publicación casi inmediata de una serie de metaanálisis que han aportado interpretaciones contrapuestas^{18,19,20,21,22,23}. Así, en los realizados por Cates para la Cochrane Collaboration se detectó que, comparados con placebo, las *odds ratio* para sucesos adversos no fatales eran de 1,14 (salmeterol)¹⁹ y de 1,57 (formoterol)²⁰ (intervalos de confianza al 95% (IC95%):

1,01-1,28 y 1,05-2,37, respectivamente). Otros, en cambio, no han encontrado evidencias sustanciales que ligen mortalidad o morbilidad y toma regular de SAPs. El artículo de Sears et al, por ejemplo, se circunscribe al formoterol y aprovecha todos los ensayos randomizados y controlados con grupos paralelos, de una duración entre 3 y 12 meses, incluidos en las bases de datos de Astra-Zeneca²². Sus estimaciones establecen que el riesgo de muerte por asma asociada al formoterol es de 1,57 (IC95%: 0,31-15,1) con una *rate ratio* ajustada de 2,68 (IC95%: 0,53-13,5)²². Dicho de otro modo: aunque el escenario sugiere un aumento de la mortalidad, los intervalos de confianza son muy amplios y no se llega a alcanzar la significación estadística. Valores similares a estos han sido encontrados en el metaanálisis posterior de Wijesinghe et al., igualmente centrado en formoterol²³. En esta ocasión se utilizaron las bases de datos procedentes de Astra-Zene-

ca y Novartis llevándose a cabo además una revisión sistemática de la literatura buscando ensayos clínicos en población asmática, de 4 semanas o más de duración, randomizados y comparando formoterol con tratamientos antiasmáticos que no incluían SAPs. Sin embargo y a diferencia de Sears et al., los firmantes del trabajo consideran que en modo alguno se debe descartar la aparición de efectos no deseados con el empleo de formoterol²³. El que exista un rango tan amplio de IC podría deberse lisa y llanamente a tamaños muestrales inadecuados por insuficientes puesto que el número de sujetos que deben quedar expuestos a un fármaco para identificar una reacción adversa suele ser muy elevado^{23,24}. Weatherall et al., han hecho una serie de estimaciones con el objetivo de definir el tamaño muestral mínimamente óptimo a fin de clarificar el tema que nos ocupa. La tabla I describe un resumen de estos cálculos (asumiendo una tasa de muertes por as-

TABLA I
Estimación del tamaño total de la muestra necesaria para detectar efectos adversos infrecuentes, según se trate de ensayo clínico randomizado, metaanálisis o estudio caso-control (véase también texto)*

	Riesgo relativo 1,5		Riesgo relativo 2	
	80% (PE)	90% (PE)	80% (PE)	90% (PE)
Ensayo clínico	181.332	239.776	55.240	72458
Metaanálisis	212.222	284.444	72.222	97.778
ECC	1608	2124	552	720

PE: poder estadístico para detectar el riesgo relativo

ECC: Estudio caso-control (en estos cálculos, 1 caso por cada 5 controles)

*modificado de referencia nº 25



ma de 9/10.000 pacientes) para unos riesgos relativos de 1,5 y 2, con un poder estadístico del 80% y del 90%, y según se trate de ensayos clínicos randomizados, metaanálisis o estudios caso-control²⁵. Si las estimaciones de Weatherall et al., son correctas, ¿cuánto valor ha de atribuirse a los estudios con resultados negativos?. ¿Son realmente negativos o la ausencia de hallazgos viene condicionada por un error de diseño tipo II?

Mecanismos patogénicos. Agonistas β_2 en asma: ¿menos es más?

En último extremo, la pregunta que subyace en el tema que estamos tratando es simple: ¿resulta biológicamente plausible que un fármaco que aporta ventajas incontestables para el manejo del asma ocasione a la vez efectos perjudiciales?. Y mejor aún: ¿cómo se explica que un medicamento provoque simultáneamente y sobre un mismo órgano acciones beneficiosas y lo opuesto?. La respuesta es sí y hay evidencias demostrando que la paradoja no es tal. Dejando aparte enunciados puntuales (toxicidad de los propelentes, agravamiento de la hipoxemia, etc.),^{3,5,6} hay propuestas hoy tres grandes alternativas patogénicas: la desensibilización y los polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 , la potenciación de la respuesta a contracturantes por interacción de receptores y la actividad “proinflamatoria” de los agonistas β_2 . Todas ellas vendrían a condicionar, por diferentes vías, un aumento de la hiperrespuesta bronquial y/o la merma del antagonismo funcional de los simpaticomiméticos β_2 .

POLIMORFISMOS Y DESENSIBILIZACIÓN DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2

El gen del receptor adrenérgico β_2 ha sido estudiado con profundidad a lo largo de la última década y se han identificado en él determinados polimorfismos de nucleótido único (PNU) que pueden modificar la magnitud de los efectos inducidos por los agonistas, al favorecer su desensibilización ante el estímulo continuado^{26,27}. La mutación más interesante está localizada en el codón 16 y ocasiona la sustitución de arginina (Arg) por glicina (Gli), dando origen a tres posibles genotipos: Arg/Arg, Arg/Gli y Gli/Gli. La variante Arg/Arg se presenta en el 12-14% de la población blanca y en el 22-26% de la población negra^{26,27}. Pues bien, varios trabajos retrospectivos y prospectivos han llegado a concluir que los asmáticos homocigóticos para Arg en posición 16 tratados crónicamente con SACs o SAPs parecen experimentar una mayor susceptibilidad a presentar exacerbaciones que los heterocigóticos Arg/Gli o los homocigóticos Gli/Gli y, paralelamente, una pérdida en la protección frente a estímulos broncoconstrictores y un deterioro de la función pulmonar más acusados^{28,29,30,31,32}. Uno de los estudios antes mencionados observó un detalle añadido: el bromuro de ipratropio administrado como rescate ocasiona en los pacientes homocigotos para Arg16, una mayor y estadísticamente significativa respuesta broncodilatadora que en los sujetos con genotipo Gli/Gli³⁰.

Desafortunadamente, y como suele ocurrir en las investigaciones sobre la genética del asma³³, no todas las publicaciones confirman lo que acabamos de describir, al menos para los SAPs, con o sin la toma concomitante de corticoides inhalados^{29,34,35,36,37}. To-

dos los PNUs del adrenoceptor β_2 experimentan desensibilización si son expuestos a SACs o SAPs (la desensibilización es *per se* un mecanismo adaptativo de las células para prevenir los efectos potencialmente dañinos originados ante la estimulación persistente), aunque no por ello existe un deterioro del asma. En cualquier caso, la polémica permanece abierta y sólo hallará una salida satisfactoria cuando se pondere el peso real que ejercen las fuentes de variabilidad extragenómica y amplíemos el foco de atención hacia los haplotipos del receptor β_2 , es decir, a los grupos de PNUs que se heredan en bloque.

POTENCIACIÓN DE LA RESPUESTA A CONTRACTURANTES

La segunda hipótesis centra la cuestión no tanto en la pérdida de la señal relajadora, sino en la ganancia de la respuesta contráctil mediada por los receptores a contracturantes también existentes en la célula del músculo bronquial³⁸.

Como es sabido, el tono y la reactividad del músculo liso de la vía aérea vienen regulados en gran medida por receptores acoplados a proteína $G_{\alpha s}$ (relajación) y receptores acoplados a proteína $G_{\alpha q}$ (contracción)³⁹. Los primeros incluyen, junto a los adrenoceptores β_2 , a los receptores para la prostaglandina E_2 y el péptido intestinal vasoactivo. Lo segundos agrupan a los receptores para histamina, taquicina, factor activador de las plaquetas, 5-hidroxitriptamina, tromboxano A_2 , cisteinil-leucotrienos y acetilcolina, entre otros³⁹. La idea nuclear es que el predominio mantenido de cualquiera de las dos señales (contracturante o relajante) podría determinar

la sobreactivación o facilitación de la señal opuesta. Este diálogo entre receptores actuaría a modo de mecanismo homeostático, diseñado con el propósito general de mantener el tono del miocito dentro de unos ciertos límites⁴⁰.

Para comprobar tal posibilidad, el laboratorio de Ligget se valió de ratones modificados genéticamente a fin de conseguir especímenes caracterizados por la ausencia completa de receptores β_1 y β_2 en el músculo liso de la vía aérea (ratones $RAB^{-/-}$), o la sobreexpresión de los mismos con actividad constitutiva intrínseca espontáneamente activa (ratones $RAB-SE$)³⁸. Los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro* vinieron a indicar que, comparados con los animales control, los $RAB^{-/-}$ mostraron una significativa menor respuesta del músculo liso bronquial frente a diferentes sustancias contracturantes. Los exámenes histológicos correspondientes no detectaron diferencias entre los ratones control y los $RAB^{-/-}$ ni en la estructura de las vías aéreas ni en su contenido de músculo liso. Por contra, las curvas dosis-respuesta a acetilcolina obtenidas en los anillos traqueales de los ratones $RAB-SE$ estuvieron claramente desplazadas hacia arriba (mayor efecto máximo) y hacia la izquierda respecto a las de los reactivos procedentes de los animales control (ratones no manipulados y con la dotación de adrenoceptores β_2 habitual)³⁸.

Pero lo más interesante de todo fue comprobar que la producción de inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3) inducida por las sustancias broncoconstrictoras fue superior en las células musculares de los $RAB-SE$ y que la expresión de la fosfolipasa $C-\beta_1$ resultó ser hasta un 60% más baja en los tejidos de los ratones $RAB^{-/-}$ ³⁸. Recuérdese aquí que IP_3 es el mediador intracelular implicado en la liberación del Ca^{2+} acumulado en el retículo sarcoplás-

mico (y punto clave de la contracción) y la fosfolipasa C- β_1 la enzima implicada en su síntesis.

Las conclusiones últimas que subyacen ante tal conjunto de datos parecen de entrada bastante evidentes: a) la total ausencia de señales adrenérgicas β_2 (la situación ejemplificada por los ratones *knockout* para receptores β) hace que el miocito adopte un estado particular en el que las respuestas a contracturantes quedan atenuadas; b) la existencia continua de estímulo β_2 (ratones transgénicos RAB-SE) determina la situación opuesta y el músculo se vuelve entonces mucho más reactivo; y c) el que la balanza se decante hacia un lado o hacia el otro dependerá, en último extremo, del contenido intracelular de fosfolipasa C- β_1 ³⁸.

quial derivados de la administración aguda o crónica de agonistas adrenérgicos β_2 , serán por tanto diferentes. La administración aguda dará lugar a relajación ya que la unión del fármaco con el adrenoceptor β_2 estimulará la adenilato ciclasa y la producción subsiguiente de AMPc. La acción relajadora permanecerá activa con el uso continuado pero, en esas condiciones, la actividad broncodilatadora quedará de algún modo neutralizada por la potenciación, vía fosfolipasa C- β_1 , de la respuesta a los estímulos broncoconstrictores que actúan sobre receptores acoplados a proteína $G_{\alpha q}$ (figura 2)⁴⁰. Dicho con otras palabras: el incremento de las señales $G_{\alpha s}$ (broncodilatación) ocasiona con el tiempo alteraciones en las señales $G_{\alpha q}$ (broncoconstricción) con el fin de intentar restablecer el equilibrio inicial $G_{\alpha s}$ - $G_{\alpha q}$ ⁴⁰.

Siguiendo con el razonamiento propuesto por el grupo de Liggett, los efectos sobre el músculo liso bron-

Para nosotros, la virtud más importante de lo apuntado líneas arriba es poner en valor aspectos ines-

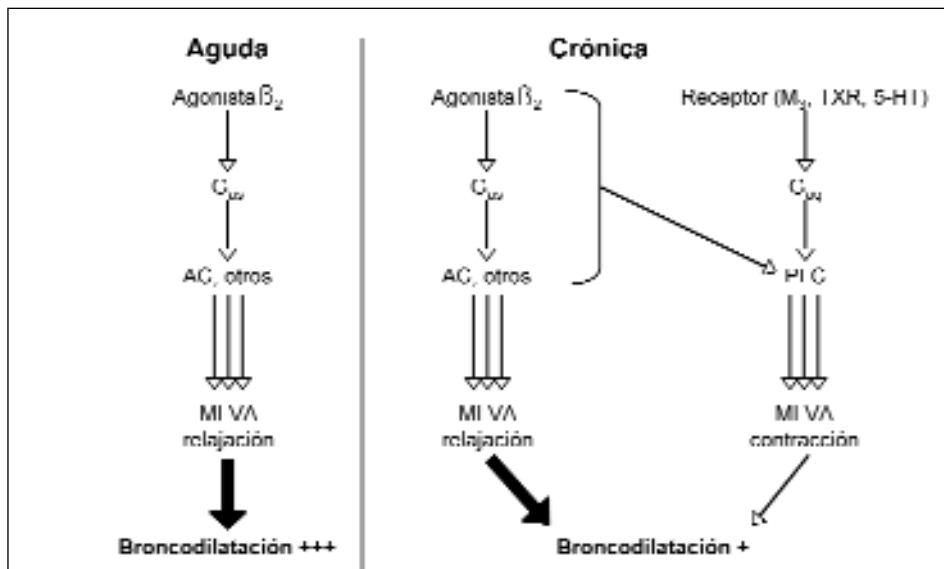


Figura 2.- Efectos provocados por la estimulación aguda y crónica del adrenoceptor β_2 sobre el músculo liso de la vía aérea y su modulación debida al diálogo entre receptores $G_{\alpha s}$ y $G_{\alpha q}$. (véase texto). MLVA: músculo liso de la vía aérea; PLC: fosfolipasa C; Ms: muscarínico; TXR: tromboxano; 5-HT: serotonina; AC: adenilato ciclasa

perados sobre el funcionalismo de los receptores del músculo liso y sus equilibrios adaptativos frente a endo y xenobióticos todavía poco explorados. Callaerts-Vegh et al., por ejemplo, han abordado el tema que nos ocupa bajo un enfoque novedoso, tomando como punto de partida el hecho de que en la insuficiencia cardiaca, la estimulación crónica de los receptores β resulta deletérea y el bloqueo de dichos receptores beneficiosa⁴¹. Recurriendo a un modelo animal, han corroborado que la exposición repetida a antagonistas altamente selectivos de los adrenoreceptores β_2 (nadolol y carvedilol) consigue una regulación al alza de dichos receptores y una mayor broncoprotección⁴¹. Tales observaciones han estimulado ya el diseño de estudios clínicos preliminares dirigidos a conocer la rentabilidad terapéutica de determinados β -bloqueantes en el asma (figura 3)⁴², e introducen el concepto del agonismo inverso en el

arsenal farmacológico de dicho proceso. Un agonista inverso es toda sustancia (vgr., nadolol o carvedilol) con actividad intrínseca negativa gracias a su aptitud para estabilizar el receptor específico en conformación inactiva, interfiriendo así el ciclo de síntesis, transporte, internalización y degradación del receptor. La conformación inactiva a la cual se une este tipo de agentes ofrece una mayor resistencia a la fosforilización del receptor y, por ende, a su desensibilización⁴³.

Es evidente, y a nadie se le escapará, que la aplicación en el asma de β -bloqueantes (aun cuando se comporten como agonistas inversos) dista mucho de la práctica clínica habitual y pertenece al terreno experimental. Pero eso no es óbice para reconocer que esta alternativa abre nuevos horizontes basados en el mejor conocimiento de la dinámica del receptor adrenérgico β_2 .

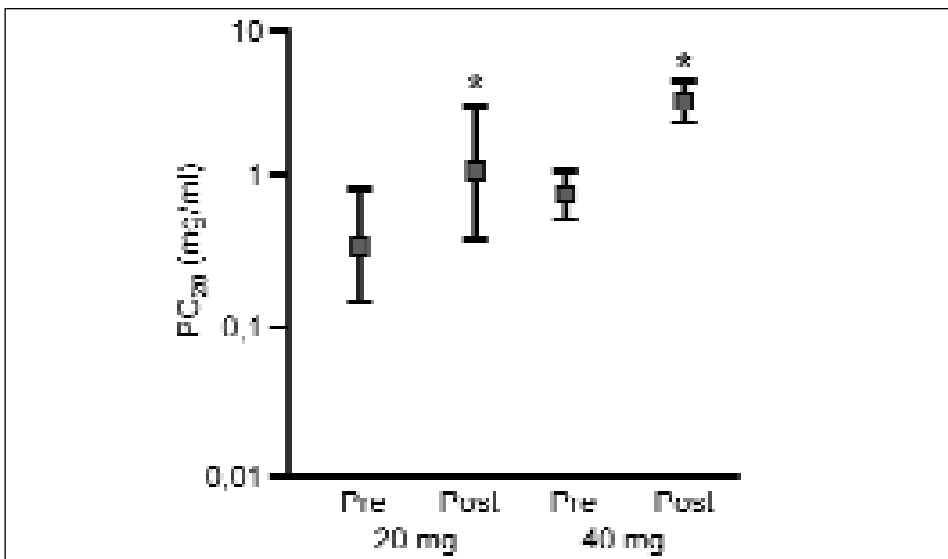


Figura 3.- Efectos del tratamiento (9 semanas) con nadolol, a dosis crecientes (20 y 40 mg), sobre el grado de hiperrespuesta bronquial (PD_{20} a metacolina) en pacientes con asma leve (* $p < 0,05$). Los valores de PC_{20} tras 40 mg de nadolol representan un cambio de 2,1 dosis dobladas. Modificada de referencia n° 42.

ACTIVIDAD “PROINFLAMATORIA” DE LOS AGONISTAS β_2

En fecha reciente, Lommatzsch et al., han comunicado que la monoterapia durante 14 días con salmeterol aumenta las concentraciones del factor neurológico derivado del cerebro (FNDC) en el suero y las plaquetas de los pacientes con asma, y que estos cambios correlacionan con el deterioro de la hiperrespuesta bronquial. Los efectos quedan anulados si el tratamiento incluye fluticasona⁴⁴. FNDC es un factor de crecimiento neuronal que pertenece a la familia de las neurotrofinas, un grupo de

polipéptidos que, además de sus funciones fisiológicas (desarrollo, diferenciación y mantenimiento de las células nerviosas), participa de diversas maneras en la patogénesis del asma (figura 4)⁴⁵. Los asmáticos presentan niveles sistémicos de FNDC elevados y, tras la provocación bronquial con alérgenos, se detecta un aumento de sus valores en el lavado broncoalveolar⁴⁵.

Lo descrito por Lommatzsch et al., guarda paralelismo con otras observaciones que demuestran cómo el salmeterol y el salbutamol incrementan *in vitro* la producción de interleucina 6 (IL-6) por parte de los

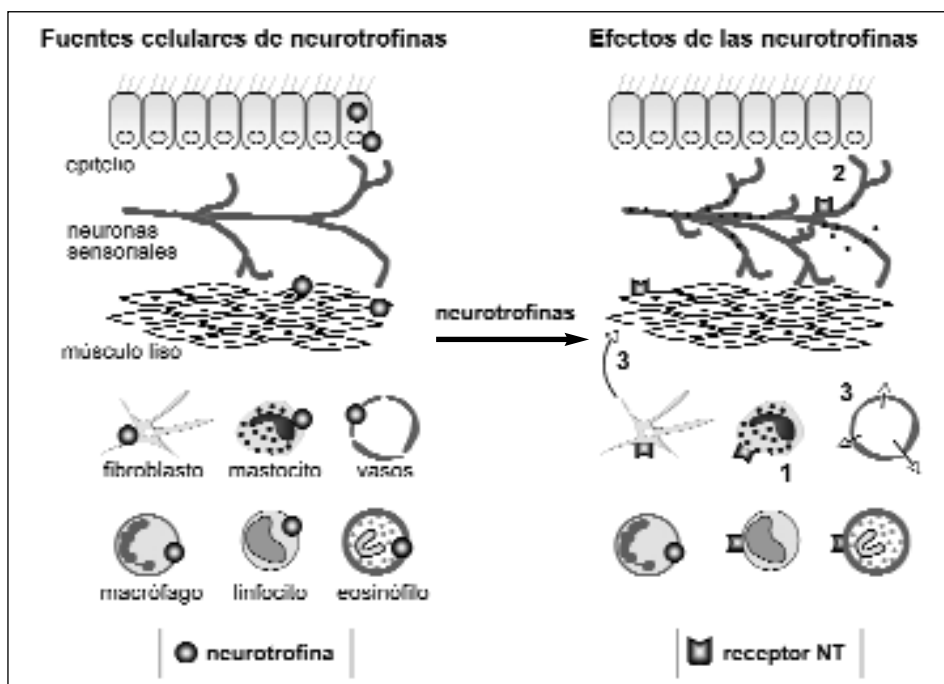


Figura 4.- Neurotrofinas y asma. Las neurotrofinas, sintetizadas en el pulmón por diferentes células (epitelio de la vía aérea, neuronas sensoriales, músculo liso, fibroblastos, mastocitos, linfocitos, eosinófilos, macrófagos...), participan en la patogénesis del asma a través de diversas vías: 1) pueden activar la degranulación de los mastocitos, facilitar la producción de citocinas tipo Th2 y anticuerpos IgE actuando directamente sobre los linfocitos y aumentar la supervivencia de los eosinófilos; 2) incrementan el contenido de neuropéptidos en las terminaciones nerviosas sensoriales y ocasionan hiperinervación y regulación al alza de los receptores para neuropéptidos en el pulmón; 3) estimulan el paso de fibroblastos a miofibroblastos, lo que determina hipertrofia del músculo liso y depósito de colágeno en la membrana basal. Adicionalmente las neurotrofinas favorecen la angiogénesis y contribuyen así al remodelado de la vía aérea. Receptor NT: receptor para neurotrofinas.

rinovirus, mediante un mecanismo dependiente del elemento de respuesta al AMPc en el promotor de la propia IL-6⁴⁶. Bajo ese contexto experimental, la fluticasona inhibe la síntesis de IL-6 y la adición de fluticasona a salmeterol en concentraciones equimolares suprime la inducción de IL-6 ocasionada por el salmeterol, sugiriendo que los corticoides pueden neutralizar los efectos genómicos indeseables (proinflamatorios) de los simpaticomiméticos β_2 ⁴⁶.

Corticoides más SAPs

Sean cuales sean los mecanismos patogénicos implicados, la gran duda a resolver es si los efectos no deseados de los SAPs quedan o no prevenidos con los corticoides inhalados. Una vez más, también aquí las discrepancias son llamativas. Para algunos la respuesta resulta de entrada inequívoca: la toma conjunta de ambos fármacos anula por completo los posibles riesgos detectados⁴⁷. Para otros la afirmación no tiene porqué ser cierta en todos los casos a la vista del metaanálisis firmado por Salpeter *et al.* El metaanálisis agrupó ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (19 trabajos; 33.826 pacientes) que valoraban el riesgo de exacerbaciones de asma subsidiarias de hospitalización o causantes de compromiso vital en asmáticos bajo tratamiento con SAPs durante un período mínimo de 3 meses¹⁸. Su conclusión fue doble: a) el salmeterol y el formoterol aumentan, en el niño y en el adulto, las agudizaciones graves que requieren ingreso, las exacerbaciones con riesgo de muerte y las muertes por asma (tabla II); y b) el empleo simultáneo de corticoides inhalados atenúa pero no hace desaparecer el incremento de riesgo¹⁸.

Una vez más surgieron voces discutiendo la validez de los resultados^{48,49}. El principal argumento en contra es que el metaanálisis viene sesgado básicamente por los datos del SMART y deja de lado algunos estudios con terapia combinada que no han registrado problemas de seguridad. Otros, al mismo tiempo, recuerdan que la mortalidad por asma en Estados Unidos ha decrecido desde que se comercializaron los agonistas adrenérgicos de acción prolongada y se generalizó el empleo de la terapia combinada^{48,49}. Salpeter señala, no obstante, que la relación muerte por asma y venta de antiasmáticos es mucho más compleja. Ella cree que la reducción de la mortalidad detectada en ese país tiene que ver con el mayor consumo de corticoides inhalados y, sobre todo, con la reducción del cociente agonistas β_2 :corticoides inhalados⁵⁰. Para Salpeter, además, la inclusión de los trabajos analizados resulta correcta ya que se exigía que estos fueran controlados con placebo¹⁸.

De todos modos, las revisiones sistemáticas ulteriores contradicen lo asentado por Salpeter⁵¹.

El debate hoy. La solución de compromiso

En diciembre de 2008 la FDA volvió a replantearse la seguridad de los SAPs para el tratamiento del asma en el niño y en el adulto. Los comités invitados a debatir manejaron un nuevo metaanálisis realizado *ex profeso* que incluía 110 ensayos randomizados, con un total de 60.954 pacientes, de los cuales el 11% eran adolescentes y el 5% niños²¹. En esta ocasión se diseñó un *end point* compuesto que englobaba

TABLA II
Resumen de los resultados obtenidos en el metaanálisis de
Salpeter *et al.*,¹⁸.

Evento dañino	Grupo agonistas β_2 de acción prologada	Grupo Placebo
Agudizaciones de asma que requieren hospitalización (n= 12 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 1,72% (1,24-2,19%)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,59% (0,24-0,96%)
	OR (IC95%)= 2,6 (1,6-4,3) NND (IC95%)= 143 (76-1000)	
Agudizaciones de asma con riesgo vital (n= 7 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,32% (0,23-0,42%)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,17% (0,1-0,14%)
	OR (IC95%)= 1,8 (1,1-2,9) NND (IC95%)= 833 (333-10.000)	
Muertes relacionadas con el asma (n= 14 ECAs)	NND (IC 95%)= 1429 (1000-10.000)	

ECA: ensayo clínico aleatorizado; OR: odds ratio de Peto; NND: número de pacientes a tratar para producir un evento dañino, en un periodo de 6 meses; IC95%: intervalo de confianza del 95%

muertes por asma, intubaciones y hospitalizaciones. La figura 5 muestra las diferencias estimadas de riesgo por cada 1000 pacientes para el *end point*, según medicación empleada o el grupo de edad considerado. A la vista del metaanálisis, el dictamen de los comités fue que el cociente beneficio/riesgo de los SAPs se encuentra decantado hacia el denominador y que estos fármacos deben emplearse junto a corticoides inhalados. Esta recomendación general ha sido reevaluada en febrero de 2010 dando lugar a un posicionamiento todavía más contundente que se concreta en los apartados de la tabla III⁵².

El debate, no obstante, dista mucho de estar zanjado porque ya no puede negarse que los SACs y los SAPs, excelentes y seguros broncodilatadores, pue-

den hacer más mal que bien a un grupo de pacientes con asma. El empleo de SAPs y corticoides inhalados es una buena combinación pero seguimos sin tener claro bajo qué condiciones esa estrategia deja de limitar los efectos nocivos de los simpaticomiméticos β_2 . Los estudios farmacogenéticos practicados hasta ahora resultan demasiado simples y nos encontramos todavía lejos de la medicina personalizada. De otro lado, y sin son correctos los cálculos realizados por Weatherall *et al.*, es difícil pensar que vayan a diseñarse en el futuro ensayos clínicos controlados que alcancen el tamaño muestral suficiente⁵³.

Para nosotros, las recomendaciones de la FDA resultan acertadas al enfatizar el uso restrictivo de los SAPs (menos es más) y matizar los escalones tera-

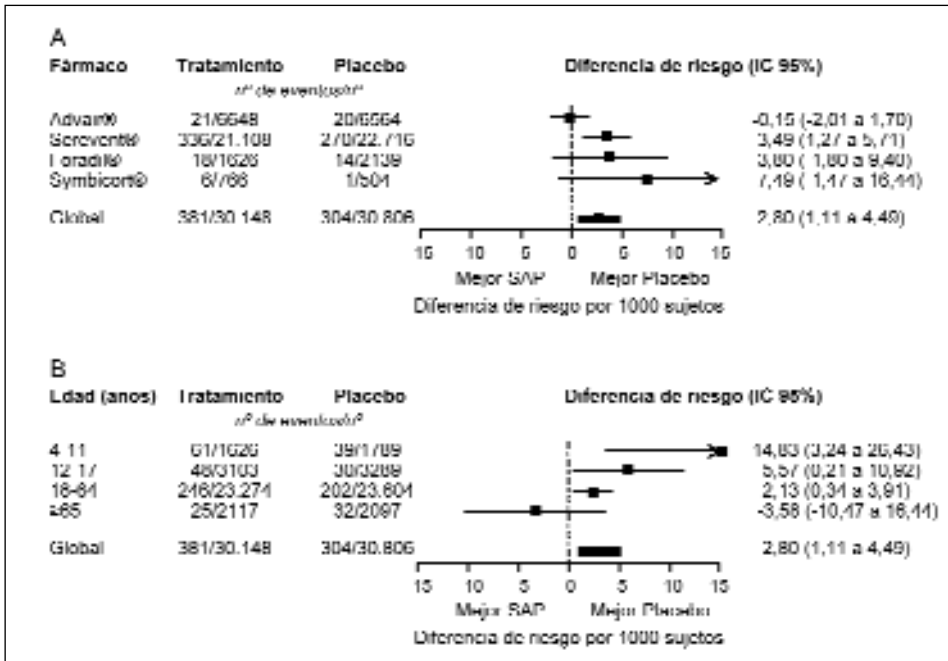


Figura 5.- Diferencias en el riesgo de muerte relacionada con asma, intubación u hospitalización, según sea la medicación empleada (A) o el grupo de edad considerado (B). CI: Intervalo de confianza; SAP: agonista adrenérgico, 2 de acción prolongada. Modificada de referencia nº 21.

TABLA III

Recomendaciones de la FDA para el uso de simpaticomiméticos β₂ de acción prolongada (SAPs) en el asma52.

1. Contraindicar el empleo de SAPs, sea cual se la edad del paciente, si estos medicamentos no se administran junto a fármacos controladores (vgr., corticoides inhalados).
2. Suspender el uso de SAPs, si ello es posible, una vez el asma esté controlada y mantener, como tratamiento, medicación antiinflamatoria (vgr., corticoides inhalados).
3. No utilizar SAPs en pacientes cuyo asma se encuentra bien controlada con dosis medias o bajas de corticoides inhalados.

péuticos de esta enfermedad. El fármaco clave sigue siendo el corticoide inhalado que representa el medicamento de elección para el asma persistente leve y moderada, y ningún paciente debe utilizar los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en monoterapia. De no alcanzarse el control de la enfermedad, entendiéndose por control lo señalado con las normativas actuales, posiblemente la mejor opción sea aumentar la cantidad de corticoides y si, alcanzadas la dosis superiores, no hay una respuesta adecuada,

añadir salmeterol o formoterol. A partir de ese momento, el médico tiene que estar atento para identificar a aquellos pacientes en los que los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada no consiguen la mejoría o el proceso continua deteriorándose. De ocurrir eso, y excluida cualquier otra circunstancia agravante, quizá haya llegado el momento de suspender el broncodilatador β_2 , ya sea de inmediato, o como algún autor propone, de forma paulatina, y su sustitución tal vez por antimuscarínicos.

Bibliografía

1. Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Los broncodilatadores, esos fármacos maravillosos. Arch Bronconeumol, 2004;40 (supl.1):16-22.
2. Sears NR, Lötvall J. Past, present and future. β_2 adrenoceptor agonists in asthma management. Respir Med, 2005;99:152-170
3. Lipworth BJ. The β -agonist controversy: fact or fiction?. Clin Exp Allergy, 1992;22:659-664.
4. Blaw GJ, Westendorp. Asthma deaths in New Zealand: whodunnit?. Lancet, 1995;345:2-3.
5. Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf, 1994;11: 259-283
6. Broadley KJ. β -Adrenoceptor responses of the airways: For better or worse?. Eur J Pharmacol, 2006;533:15-27.
7. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. Lancet, 1995;345:41-44.
8. Crane J, Pearce N, Flat A, *et al.* Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: a case-control study. Lancet, 1989;i:917-922.
9. Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf, 1994;11: 259-283
10. Kips J, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2001;164:923-932.
11. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur Respir J, 2002;19:182-191.
12. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance Study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ, 1993;306:1034-1037.
13. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, and the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest, 2006;129:15-26.

14. O'Byrne PM, Ädelroth E. β_2 déjà vu. *Chest*, 2006;129:3-5.
15. Pearlman DS. *Primum non nocere* and "black box" warnings. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:30-31.
16. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists. An urgent need to clear the air. *N Engl J Med*, 2005;353:2637-2639.
17. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest*, 2003;124:70-74.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*, 2006;144:904-912.
19. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;(3);CD006363.
20. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;(4);CD006923.
21. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse events meta-analysis. Statistical briefing package for Joint Meeting of the FDA Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee. December 2008. En: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08>. (último acceso: abril 2009)
22. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting-beta-agonists: A review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*, 2009;33:21-32.
23. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2009;34:803-811.
24. Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol*, 1991;44:823-830.
25. Wetherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Beasley R. Long-acting beta-agonists and asthma death: how useful are different study designs to evaluate the potential association?. *J of Asthma*, 2010;47:434-438.
26. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, *et al*. Complex promoter and coding region β_2 -adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000;97:10483-10488.
27. Ortega VE, Hawkins GA, Peters SP, Bleecker ER. Pharmacogenetics of the β_2 -adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007;27: 665-684.
28. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, *et al*. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:75-80.

29. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GO, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbation during long term , agonist use: influence of ,2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax*, 2000;55:762-767.
30. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, *et al.* Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*, 2004;364:1505-1512.
31. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, *et al.* β -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173: 519-526.
32. Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S, Ismail T, MacGregor DF, Mukhopadhyay S. The arginine 16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbation in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax*, 2006;61:940-944.
33. Rogers AJ, Raby BA, Lasky-Su JA, *et al.* Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:1084-1090.
34. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, *et al.* Salmeterol response is not affected by β -adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;18:809-816.
35. Bleecker ER, Postma DS, Lawrence RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effects of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β -agonists therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*, 2007;370:2118-2125.
36. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli V, *et al.* Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms on response to long acting β_2 agonist in asthma (large trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009;374:1754-1764.
37. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, *et al.* β_2 -receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;181:676-687.
38. McGraw DW, Almoosa KF, Paul RJ, Kobilka BK, Liggett SB. Antithetic regulation by β_2 -adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β -agonist paradox. *J Clin Invest*, 2003;112:619-626.
39. Johnson EN, Druey KM. Heterotrimeric G protein signaling: Role in asthma and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:592-602.
40. McGraw DW, Liggett SB. Biochemical remodeling of airway smooth muscle relaxation-contraction by β_2 -adrenergic receptor crosstalk. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004;31:S58-S61.
41. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, *et al.* Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:4948-4953.
42. Hanania Na, Singh S, El-Wali R, *et al.* The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008;21:134-141.

43. Strange PG. Mechanisms of inverse agonism at G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2002;23:89-95.
44. Lommatzsch M, Linder Y, Edner A, Bratke K, Kuepper M, Virchow JC. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax*, 2009; 64:763-769.
45. Nassentein C, Schultze-Herbrüggen O, Renz H, Braun A. Nerve growth factor: the central hub in the development of allergic asthma?. *Eur J Pharmacol*, 2006;533:195-206.
46. Edwards MR, Haas J, Panettieri RA, *et al*. Corticosteroids and beta2 agonists differentially regulate rhinovirus-induced interleukin-6 via distinct cis-acting elements. *J Biol Chem*, 2007;282:15366-15375.
47. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β -adrenergic agonists?. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:3-16.
48. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, *et al*. Safety and effectiveness of long- acting inhaled β -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med*, 2006;145:692-694.
49. Glassroth J. The role of long-acting β -agonists in the management of asthma: analysis, meta-analysis, and more analysis. *Ann Intern Med*, 2006; 144 :936-937.
50. Salpeter SR. Asthma-related death rate. www.annals.org/eletters/144/12/904; 2006 (acceso: mayo 2010).
51. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, *et al*. The safety of long acting β -agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;178:1009-1016.
52. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*, 2010;362:1169-1171.
53. Taylor R. The β -agonist saga and its clinical relevance: on and on it goes- *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:976-978.



Terapia combinada en el asma. Por qué y cómo

CARLOS VILLASANTE FERNÁNDEZ-MONTES

Introducción

El objetivo principal del tratamiento del asma es conseguir el control de la enfermedad lo antes posible. Para ello se propone un tratamiento escalonado que tiene su base en los corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento de primera elección en todos los casos de asma persistente. Cuando el paciente no se controla adecuadamente con los CI en monoterapia, la opción de elección es asociar un beta agonista de acción larga inhalado en lo que se ha denominado como terapia combinada. Para administrar ambos componentes en un solo dispositivo existen tres combinaciones disponibles en la actualidad: salmeterol más fluticasona, formoterol más budesonida y formoterol con beclometasona en una nueva formulación ultrafina. Cada combinación se administra mediante sistemas de inhalación diferentes. Para establecer la dosis de

CI y el escalón de tratamiento que se debe recomendar a lo largo de la evolución se utilizan parámetros clínicos (síntomas, utilización de medicación de rescate, agudizaciones) y funcionales. En la actualidad no disponemos de un marcador de inflamación que sea útil de forma universal en el seguimiento de los pacientes con asma.

El objetivo principal del tratamiento del asma, según la última edición de la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad¹. Para ello 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 asma. Este tratamiento se ajusta inicialmente en función de la gravedad y a partir de aquí se introducen las modificaciones ne-

cesarias en función del grado de control que presente el paciente a lo largo de la evolución. GEMA distingue dos dominios bien diferenciados en el grado de control a alcanzar: el control actual, que se refiere a los síntomas diarios que presenta el paciente, el grado de actividad que le permite la enfermedad y la función pulmonar y el riesgo futuro en el se valoran las agudizaciones, la disminución de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento.

La clasificación del asma en función de su gravedad (tabla I), que se establece antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento, utiliza las mismas variables que se emplean para clasificarla en función del grado de control (tabla II), una vez que el paciente ya ha iniciado el tratamiento. Son los síntomas diurnos y nocturnos, la limitación de actividades que estos provocan, la utilización de medicación de alivio, la función pulmonar y las agudizaciones. En la clasificación según el control se incorporan cuestionarios validados de síntomas como el Asthma Control Test (ACT) y el Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Tratamiento farmacológico del asma

Los fármacos para el tratamiento del asma se dividen en dos grupos:

- los medicamentos de alivio o de rescate, que se utilizan a demanda para tratar la broncoconstricción de forma aguda o prevenirla como en el caso del asma de esfuerzo. Son los agonistas beta adrenérgicos de acción corta (SABA) inha-

lados y en algunas circunstancias los anticolinérgicos inhalados de acción corta (SAMA).

- Los medicamentos de control o de mantenimiento, que se administran de forma programada a diario durante largos periodos de tiempo. Aquí se incluyen glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas b₂ adrenérgicos de acción larga, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab).

El tratamiento se establece de forma escalonada de tal forma que se suben o bajan escalones de tratamiento para obtener el control con la menor cantidad de medicación posible, recomendándose mantener los escalones por periodos de tres meses antes de intentar modificar el tratamiento.

GEMA establece seis escalones de tratamiento y determina cual es el tratamiento de elección en cada uno de ellos y cuales son otras opciones terapéuticas. Los SABA a demanda se contemplan en todos los escalones para alivio de los síntomas. Además se recomiendan medidas de educación, control ambiental y tratamiento de las comorbilidades en todos los escalones y considerar la inmunoterapia con alérgenos en los escalones 2, 3 y 4.

Los corticoides inhalados (CI) son el tratamiento más efectivo para el asma persistente y se recomiendan como tratamiento de elección a partir del nivel 2.

Cuando un paciente no se controla adecuadamente con CI se debe subir al siguiente escalón, donde el tratamiento de elección es la terapia combinada que

TABLA I
Clasificación por gravedad. GEMA 2009 ¹

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico acción corta)	No (2 días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV₁ o PEF) % teórico	$\Omega > 80\%$	$> 80\%$	$> 60\% - > 80\%$	$\leq 60\%$
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

TABLA II
Clasificación por control. GEMA 2009 ¹

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Sí ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	
Síntomas nocturnos / despertares	Ninguno	Ninguno	
Necesidad de medicación de alivio (rescate)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	
Función pulmonar: • FEV ₁ • PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ de mejor personal	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ de mejor personal	
Cuestionarios validados de síntomas: • ACT • ACQ	≥ 20 $\leq 0,75$	≥ 20 $\leq 0,75$	
Exacerbaciones	Ninguna	Ninguna	≥ 1 en cualquier semana

asocia el CI a un beta agonista inhalado de acción larga (LABA).

Para instaurar una terapia combinada con un CI más un LABA en un mismo dispositivo existen en la actualidad tres opciones que combinan los dos LABA (salmeterol y formoterol) con los tres CI (fluticasona, budesonida y beclometasona) disponibles: salmeterol más fluticasona, formoterol más budesonida y formoterol más beclometasona. Basándose en las características de los diferentes componentes de las combinaciones se han desarrollado diferentes estrategias de terapia combinada.

Terapia fija para conseguir el control total

Varios estudios epidemiológicos, realizados con distintas metodologías y en distintas partes del mundo, coinciden en que un alto porcentaje de los asmáticos se encuentra lejos de conseguir los objetivos de buen control que proponen las recomendaciones. Para contestar a la pregunta de si es posible alcanzar el control cumpliendo dichos objetivos se diseñó un estudio² aleatorizado, doble ciego en el que se comparó el porcentaje de enfermos que fueron controlados utilizando sólo un CI (Fluticasona) frente a los que utilizaron una combinación de LABA y CI (Salmeterol + fluticasona). La dosis de fluticasona fue incrementándose progresivamente hasta alcanzar el mejor control posible o hasta una dosis máxima de 1000 mcg/día. Se dividió a los enfermos en tres grupos:

- **Grupo 1:** no recibían CI antes de la inclusión
- **Grupo 2:** recibían una dosis baja de CI
- **Grupo 3:** recibían una dosis media de CI

Cuando se utilizó la combinación de salmeterol y fluticasona se alcanzó un buen control o un control total en más enfermos y antes en el tiempo que cuando se uti-

lizó sólo la fluticasona, con una dosis menor de CI. El control total (se cumplen todos los objetivos de control de GINA) se alcanzó en un 42% de pacientes del grupo 1, un 32% del grupo 2 y un 19% del grupo 3. Un buen control (el enfermo refiere síntomas menos de dos días o precisa medicación de rescate menos de 4 veces a la semana) se alcanzó en un 71% de enfermos del grupo 1, un 69% del grupo 2 y un 51% del grupo 3. Estos porcentajes están muy por encima de los que se encuentran en la mayoría de los estudios previos.

Tratamiento ajustable en el control del asma

La combinación en un mismo dispositivo de un LABA y un CI que permita aumentar o disminuir la dosis de ambos componentes puede facilitar el ajuste posológico necesario para que, en cada momento de la evolución, el enfermo reciba la medicación necesaria para controlar los síntomas y la inflamación bronquial inherente. Las características de formoterol y budesonida permiten este planteamiento.

Algunos trabajos ha estudiado la evolución de enfermos asmáticos tratados con una combinación de los dos componentes en un mismo dispositivo en pauta ajustable que el paciente modifica en función de la evolución con unos criterios clínicos y funcionales preestablecidos: a partir de una dosis de mantenimiento con formoterol-budesonida determinada, el enfermo disminuye la dosis a 1 inh cada 12 horas cuando no tiene síntomas diurnos ni nocturnos durante los siete días previos y necesita medicación de rescate menos de dos veces al día. Cuando el paciente tiene síntomas diurnos o nocturnos durante dos días seguidos, precisa medicación de rescate (terbutalina) mas de tres veces al día o presenta un PEF matutino < 85% del basal, aumenta la dosis a 4 inh dos veces al día.

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado Stallberg et al³ comparan esta pauta ajustable con una pauta fija de formoterol-budesonida a una dosis que mantiene al enfermo estable durante la preinclusión. La variable primaria de eficacia fue la aparición de una agudización. Los enfermos tratados con la pauta ajustable tuvieron menos agudizaciones que los que llevaban la dosis fija (6,2% y 9,5% respectivamente, NNT: 30; $p < 0,05$), utilizando menos dosis de medicación (2,35 frente a 3,95 inhalaciones al día, $p < 0,01$) siendo la tolerancia igual en los dos grupos. Este estudio fue replicado por un grupo canadiense⁴ que obtiene una reducción del riesgo relativo de agudización en el grupo tratado con pauta ajustable del 55% (4% de pacientes en este grupo frente a 8,9% del grupo con pauta fija tuvieron alguna agudización durante los 5 meses de seguimiento). También aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación, disminuyó el número de inhalaciones de la combinación y se redujeron los costes económicos. No se encontraron diferencias en los acontecimientos adversos (1% de los enfermos en el grupo de pauta ajustable y 1,4% en el de pauta fija).

También se ha comparado la pauta ajustable de formoterol-budesonida con una pauta fija de la combinación salmeterol-fluticasona en un estudio multicéntrico, aleatorizado con tres brazos: salmeterol-fluticasona 50/250 cada 12 horas en dosis fija, budesonida-formoterol 360/9 cada 12 horas y budesonida-formoterol en dosis ajustable según los criterios expuestos antes⁵. La variable principal fue conseguir una semana con asma bien controlada, definida como una semana sin despertares nocturnos por asma, sin agudizaciones y sin modificaciones en el tratamiento antiasmático, más dos de los siguientes: baja puntuación de los síntomas y del uso de medicación de rescate y PEF $\geq 80\%$ del teórico todos los días. La probabilidad de conseguir una semana con

asma bien controlada fue igual en los dos grupos con pautas fijas. En los enfermos tratados con pauta ajustable fue mayor que en los tratados con budesonida-formoterol (OR: 1,335; IC del 95%: 1,001-1,783; $p = 0,049$) pero igual que los tratados con salmeterol-fluticasona. Además se produjeron menos agudizaciones en el primer grupo: 40% menos que con salmeterol-fluticasona y 32% menos que con budesonida-formoterol. Este trabajo tiene el inconveniente de que su diseño es abierto. Más recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de un año de duración⁶ comparando las dos combinaciones a dosis fija (salmeterol-fluticasona) y ajustable (budesonida-formoterol) y aquí encuentran que los pacientes con dosis fija tienen un mayor porcentaje de días libres de síntomas (58,8%) que los de la combinación con dosis ajustable (52,1%; $p = 0,034$) y un 47% menos agudizaciones graves.

Combinación budesonida-formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate

La dosis ajustable requiere una buena colaboración por parte del enfermo que debe valorar síntomas y PEF para modificar el número de inhalaciones diarias. Esto es posible con algunos enfermos que están incluidos en programas de educación y son cumplidores y atentos con su enfermedad. Otros enfermos prefieren el planteamiento clásico de dosis fija con medicación de rescate para los síntomas ocasionales. Ambas estrategias pueden combinarse si se utiliza un dispositivo con una combinación de budesonida y formoterol que se puede indicar como tratamiento de fondo y como tratamiento de rescate sustituyendo a los SABA.

El formoterol es más eficaz y tan seguro como la terbutalina o el salbutamol como broncodilatador de rescate y añadir budesonida permite aumentar el tratamiento antiinflamatorio en los momentos en que la inflamación bronquial es mayor.

El primer trabajo aleatorizado y doble ciego diseñado para valorar la combinación budesonida-formoterol como tratamiento único comparó a un grupo de asmáticos que durante un año recibieron budesonida (320 µg cada 12 horas) como tratamiento de fondo y terbutalina a demanda con otro grupo que recibieron la combinación (320/9 µg cada 1 hora) junto con la misma combinación como medicación de rescate⁷. El riesgo de sufrir una agudización grave fue un 39% menor en los enfermos que usaron la combinación como tratamiento único, siendo el número necesario a tratar (NNT) de esta forma para evitar una agudización grave al año de 5. También disminuyó en este grupo el número de enfermos que tuvieron que acudir al hospital y los días que fueron tratados con corticoides sistémicos. Los enfermos eran mayoritariamente graves por lo que el estudio puede tener el sesgo de que la mejoría se debiera al hecho de añadir formoterol al tratamiento de mantenimiento, con independencia de cómo se hiciera el tratamiento de rescate.

Para obviar estos inconvenientes se diseñó un estudio doble ciego, aleatorizado con grupos paralelos que incluyó a un gran número de pacientes (2.760) que se dividieron en tres grupos para recibir terbutalina de rescate más budesonida de mantenimiento, terbutalina de rescate más la combinación budesonida-formoterol de mantenimiento o la combinación como tratamiento de mantenimiento y de rescate durante un año⁸. La variable principal fue el tiempo hasta la primera agudización grave, que se prolongó en los enfermos tratados con la combinación como terapia única ($p < 0.001$). El riesgo de exacerbación en estos pa-

cientes fue un 45-47% menor que con la combinación más terbutalina (OR: 0.55; IC del 95%: 0.44, 0.67) y que con budesonida más terbutalina (OR: 0,53; IC del 95%: 0,43, 0,65). También mejoraron los enfermos en terapia única la tasa de agudizaciones graves, los síntomas diurnos y nocturnos y la función pulmonar respecto a las otras dos pautas de tratamiento.

Para valorar la efectividad de este tratamiento en una situación más parecida a la vida real se ha realizado otro trabajo que compara el tratamiento con una combinación de budesonida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate frente a un grupo control tratado con salmeterol y fluticasona de mantenimiento más salbutamol a demanda⁹. Se incluyeron 2.143 enfermos que se aleatorizaron a las dos ramas en un régimen abierto que permitía modificar la dosis del tratamiento de mantenimiento tal y como recomiendan las guías en función de la situación clínica. Los enfermos del grupo tratado con budesonida-formoterol de mantenimiento y rescate tardaron más tiempo en sufrir la primera agudización grave (reducción del riesgo del 25%) y se redujo el número total de agudizaciones graves en este grupo, con una dosis de corticoide inhalado similar en ambos grupos.

Combinación de formoterol-beclometasona

La última combinación que tenemos disponible en el mercado utiliza una nueva formulación de la beclometasona¹⁰ y un nuevo sistema de inhalación MDI que permite la misma eficacia con una dosis más baja de CI que las otras combinaciones. Diversos ensayos clínicos han demostrado que una dosis de beclometasona ultrafina de 100 µg equivale a 160-200 µg de budesonida o 125 µg de fluticasona^{11,12}. La acción de inicio

rápida del formoterol permite utilizar esta combinación como tratamiento único de mantenimiento y alivio.

Medidas de la inflamación para valorar el grado de control

El asma se define como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo que condiciona los síntomas que presentan el enfermo. A pesar de ello, para valorar el grado de control, que nos indicará cuando hay que modificar el tratamiento, las variables que se contemplan son los síntomas, la obstrucción bronquial y las agudizaciones y no se tiene en cuenta ni la hiperrespuesta ni la inflamación. Probablemente esto se debe a que hasta hace unos años ha sido difícil valorar correctamente la inflamación bronquial siendo necesario realizar exploraciones agresivas como la fibrobroncoscopia para obtener una muestra de tejido bronquial que permita dicha valoración.

En la última década se han publicado múltiples estudios que exploran la posibilidad de establecer el tratamiento antiinflamatorio del asma basándose en indicadores no invasivos de hiperrespuesta o de inflamación que permitan su repetición para valorar la evolución a lo largo del tiempo. En dichos trabajos se explora la aportación de añadir a los parámetros que recomiendan las guías (síntomas, medicación de rescate, agudizaciones y función pulmonar) los siguientes indicadores:

- Hiperrespuesta bronquial
- Eosinofilia en esputo
- Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Hace más de una década que se publicó un estudio¹³ que demostraba que añadiendo una medida de hiper-

respuesta como la prueba de metacolina a las variables que las guías recomiendan para establecer el control, y ajustando la dosis de CI en función de dicha prueba, se obtenía una mejor evolución y menos inflamación determinada por biopsia bronquial en un grupo de pacientes, a expensas de aumentar la dosis de CI que recibían los pacientes.

La determinación de la eosinofilia en el esputo añadida a las otras variables de control también se siguió de menos agudizaciones en un estudio inicial¹⁴, aunque los resultados han sido matizados en estudios posteriores que demuestran que esto es así exclusivamente cuando las agudizaciones son eosinofílicas, pero no cuando se consideran todas en conjunto¹⁵.

Más debate ha suscitado la utilización del FeNO como ayuda para mejorar el control de los pacientes con asma. Tras un estudio inicial¹⁶ que demostró que la utilización del FeNO conseguía mejorar algunos parámetros de control utilizando menos dosis de CI, los datos de ensayos más recientes^{17,18} no han conseguido tan buenos resultados, de tal manera que hoy en día sólo se recomienda la utilización de dicha medida para el diagnóstico pero no como herramienta para ajustar la dosis de medicación en el seguimiento de los pacientes.

En resumen, la terapia combinada con LABA + CI se considera hoy en día la primera opción terapéutica para los pacientes asmáticos que no se controlan adecuadamente con CI como tratamiento de fondo en monoterapia. Para establecer la dosis de CI y el escalón de tratamiento que se debe recomendar a lo largo de la evolución se utilizan parámetros clínicos (síntomas, utilización de medicación de rescate, agudizaciones) y funcionales. En la actualidad no disponemos de un marcador de inflamación que sea útil de forma universal en el seguimiento de los pacientes con asma.

Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma 2009. www.gemasma.com
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J *et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 15;170:836-44.
3. Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract.* 2003; 57:656-661.
4. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JS; Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J.* 2003;10:427-434.
5. Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:225-240.
6. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther.* 2005;27:393-406.
7. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20:1403-1418.
8. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-136.
9. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?. *Eur Respir J* 2005; 26:819-828
10. Dhillon S, Keating GM. Beclometasone dipropionate/formoterol: in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. *Drugs.* 2006;66(11):1475-83

11. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1182-8.
12. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM; Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYMBICORT (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J*. 2007 Apr;29(4):682-9.
13. Sont JK, Willems LN, Bel EH *et al*. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment: the AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043–51.
14. Green RH, Brightling CE, McKenna S, *et al*. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
15. Jarayam L, Pizzichini MM, Cook RJ *et al*. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27:483-94.
16. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, *et al*. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
17. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating Steroids on Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172: 831-6.
18. Shaw DE, Berry MA, Thomas M *et al*. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:231-7.

