

ASPECTOS CLAVE EN EL MANEJO DEL **ASMA BRONQUIAL**

Dr. José Luis Izquierdo Alonso
Dr. Raúl Godoy Mayoral



Universidad
de Alcalá

CÁTEDRA DE INVESTIGACIÓN UAH-GSK
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LAS VÍAS AÉREAS

AUTORES

- Carlos Almonacid Sánchez. Servicio de Neumología del hospital Universitario de Toledo
- Francisco Javier Álvarez Gutiérrez. Unidad de Asma del Virgen del Rocío
- Carolina Cisneros. Neumología del hospital de la Princesa
- Alfredo Corell. Inmunólogo. Universidad de Valladolid
- Javier Domínguez Ortega. Servicio de Alergología del hospital Universitario La Paz de Madrid
- Francisco García Río. Servicio de Neumología del hospital Universitario de la Paz. Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid
- Juan Luis García Rivero. Hospital de Valdecilla
- Antolín López Viña. Departamento de Neumología del hospital Puerta de Hierro.
- Carlos Melero Moreno. Instituto de investigación sanitaria. Hospital de la Princesa. Madrid
- Xavier Muñoz. Servicio de Neumología del hospital Vall d'Hebron de Barcelona
- Luis Pérez de Llano. Servicio de Neumología de Lugo
- Vicente Plaza. Servicio de Neumología del hospital Sant Pau de Barcelona.
- César Picado. Universidad de Barcelona
- Victoria del Pozo. Departamento de Neumología: Fundación Jiménez Díaz
- Joan B Soriano. Servicio de Neumología del hospital Universitario de la Princesa. Facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

INDICE

Tema 1. Epidemiología del asma bronquial	1
Tema 2. Inmunología para médicos que tratan el asma	10
Tema 3. El papel de la alergia en el asma	23
Tema 4. Fisiopatología del asma bronquial	30
Tema 5. Utilidad de la prueba broncodilatadora en paciente ya diagnosticado, FENO, y esputo inducido	38
Tema 6. Utilidad de la prueba broncodilatadora, FeNO y esputo inducido en el paciente con asma ya diagnosticado	43
Tema 7. ¿Aporta algo la broncoscopia en el manejo del asma?	54
Tema 8. ¿Qué son dosis altas y dosis moderadas de corticoides inhalados?	58
Tema 9. Todo lo que hay que saber sobre los eosinófilos	63
Tema 10. Tratamientos biológicos en el asma: Evidencia (prueba) científica	71
Tema 11. Tratamientos biológicos en el asma: Visión del clínico	76
Tema 12. Una aproximación al asma profesional	86
Tema 13. Tratamientos alternativos en el asma grave	97
Tema 14. empoderamiento del paciente asmático	104
Tema 15. ¿Como aplicar este conocimiento en la práctica clínica?	110

Tema 1. Epidemiología del asma bronquial

Joan B Soriano

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Texto:

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA),^{1,2} define al asma, como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias y en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

El asma, es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes en niños y adultos, y se caracteriza por síntomas respiratorios variables y limitación variable del flujo de aire.³ El asma es una consecuencia de complejas interacciones gen-ambiente, con heterogeneidad en la presentación clínica y el tipo e intensidad de la inflamación y remodelación de las vías respiratorias. El objetivo del tratamiento del asma es lograr un buen control del asma, es decir, minimizar la carga de síntomas y el riesgo de exacerbaciones. Los tratamientos antiinflamatorios y broncodilatadores son la base del tratamiento del asma. El tratamiento farmacológico se basa en un ciclo de valoración y

reevaluación del control de síntomas, factores de riesgo, comorbilidades, efectos secundarios y satisfacción del paciente mediante decisiones compartidas. El asma se clasifica como grave cuando requiere un tratamiento de alta intensidad para mantenerlo bajo control o si permanece sin control a pesar del tratamiento. Las nuevas terapias biológicas para el tratamiento del asma grave, junto con el desarrollo de biomarcadores, presentan oportunidades para intervenciones específicas de fenotipo y la realización de un tratamiento más personalizado.⁴

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Al igual que otras enfermedades respiratorias crónicas, su definición es meramente descriptiva por sus características clínicas y fisiopatológicas, lo que dificulta su medición a escala poblacional.

Existen múltiples clasificaciones de gravedad del asma, así como diferentes definiciones de asma grave y de agudización grave del asma (AGA). Más allá de los diferentes cuestionarios para evaluar asma, y la discusión epistemológica sobre gravedad y/o control del asma,⁵ los siguientes párrafos se refieren a la descripción del asma y sus determinantes a nivel poblacional.

La gravedad del asma, a nivel individual y con el paciente presente enfrente del clínico suele evaluarse de forma relativamente sencilla. Sin embargo, a nivel poblacional, esta

característica es difícil de valorar, especialmente cuando los pacientes ya están recibiendo tratamiento. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas.⁶ Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento.

El asma constituye un serio problema de salud que afecta a personas de toda condición y de todas las edades. Según datos publicados en el “Informe mundial sobre el asma” en el 2004 se decía que alrededor de 300 millones de personas en el mundo padecían asma.⁷ La *Global Initiative for Asthma* (GINA) situaba la prevalencia global de esta enfermedad, incluyendo niños y adultos, entre el 1% y el 18% de la población dependiendo de los diferentes países. Así mismo, hace referencia a la reducción de la prevalencia reportada en el grupo de 13-14 años de edad en los últimos años, tanto en Norte América como en el Oeste de Europa a diferencia de lo que ocurre en aquellos países con una prevalencia previamente más baja.^{8,9} Por otro lado, el porcentaje global de niños afectados se ha incrementado en probable relación con un mejor diagnóstico.⁶

Una primera estimación del estudio *Global Burden of Disease en 2010*, ya cifraba en 333 millones (160 millones de hombres y 173 millones de mujeres) las personas con asma en el Mundo.¹⁰ En comparación, la EPOC se situaba con 328 millones de casos (168 millones de hombres y 160 millones de mujeres). Posteriormente, utilizando la definición de asma de un diagnóstico informado y sibilancias en los últimos 12 meses, volvió a proporcionar estimaciones de prevalencia y carga de asma a nivel mundial,¹¹ regional y nacional en 2017, y más recientemente en 2019.¹² Así, se reportaron 358 millones (323,1-393,5) de casos de asma en 2015 y 339 millones (319,6-360,8) en 2016, con una reducción significativa a 262,4 (224,0-309,5) millones en 2019. En muchos de estos entornos, el asma no controlada ha planteado un gran desafío para los servicios de salud, principalmente por emergencias, hospitalizaciones repetidas y el alto costo de los medicamentos, lo que lo convierte en uno de los principales contribuyentes al aumento del gasto en atención médica.¹³

Por lo general, se considera que el asma es una enfermedad con síntomas leves y relativamente buen pronóstico.¹⁴ Se supone que la mayoría de asmáticos tienen/tendrán una esperanza de vida igual que aquellos sin asma.

Prevalencia del asma

Los datos de prevalencia disponibles en la actualidad sobre esta enfermedad son el resultado de dos grandes estudios epidemiológicos internacionales que se pusieron en marcha en la década de los 90. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (*European Community Respiratory Health Survey* o ECRHS), que estudió la prevalencia de asma en adultos jóvenes y el Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* o ISAAC) que analizó la población infantil.¹⁵ El Estudio Europeo mostró tras analizar los primeros datos correspondientes a 1993 y 1994,¹⁶ que la prevalencia media del asma en población que incluía individuos entre los 20 y los 44 años de edad y procedentes de 22 países del mundo, era del 4,5%. Además puso de manifiesto que las cifras de prevalencia eran muy variables entre las diferentes zonas geográficas. Trabajos posteriores que analizaron la población por grupos de edad

encontraron un incremento generacional en la prevalencia de asma; un incremento que fue mayor en España que en el resto de países participantes.¹⁷

La reevaluación de la cohorte de adultos jóvenes que participó en el ECRHS tras 5 a 11 años mostró un incremento en el número de pacientes tratados con medicación de control sin que aumentase el número de pacientes con síntomas de asma. Este hecho, sugería una mejor y más extensiva utilización de tratamientos eficaces o bien, que se diagnosticaban más pacientes con asma leve.¹⁸

En comparación, los datos de prevalencia correspondientes a los cinco centros españoles que participaron en el ECRHS mostraban entonces una prevalencia relativamente baja; y al igual que ocurría en el resto de los países, una gran variabilidad entre las diferentes zonas geográficas evaluadas. Las cifras oscilaban entre el 2,1% en Galdakao y el 6,3% en Huelva.¹⁹ El grupo español ha analizado los cambios en la prevalencia de asma después de 9 años incluyendo a la sintomatología la hiperreactividad bronquial en la misma cohorte del primer estudio. Los datos de este análisis muestran un aumento en el número de pacientes tratados y diagnosticados reflejando un mejor seguimiento de las guías de práctica clínica por parte de los profesionales que atienden esta enfermedad.²⁰

En la primera fase del estudio ISAAC realizado en 1994 en 19 países, se observó que la prevalencia de síntomas de asma en la infancia hasta los 13 o 14 años de edad era mayor que la encontrada en los adultos y que, al igual que se apreció en el estudio efectuado en estos últimos, la prevalencia variaba enormemente entre los distintos países del mundo, desde un 2% en Indonesia hasta un 32% en el Reino Unido, existiendo una buena correlación, en los diferentes países, con los datos del Estudio Europeo.

Durante las últimas décadas se han llevado a cabo diversos trabajos en niños en diferentes comunidades españolas. Los resultados ponen de manifiesto que la frecuencia del asma está aumentando en nuestro país. Estudios posteriores utilizando la metodología del estudio ISAAC han comparado la prevalencia de esta enfermedad en el año 1994 y en el 2002 y los resultados muestran que si bien apenas se ha modificado en los niños de edades comprendidas entre los 13 y 14 años, se ha producido un claro aumento en los niños de 6 y 7 años.²¹ La prevalencia media de asma en España según ISAAC fue del 10,3%, oscilando entre el 5,5% en Pamplona y el 15,4% en Cádiz. La variabilidad geográfica dentro de los centros ISAAC españoles fue elevada, aunque existía una notable correlación entre la prevalencia observada entre participantes de 6-7 y de 13-14 años.²²

En nuestro país, la prevalencia de síntomas asmáticos en niños se ha mantenido constante durante los últimos ocho años en los niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años. En adultos la prevalencia es inferior en comparación con la de los países anglosajones y centroeuropeos. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria en nuestro país constató unas tasas de 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,1% en Galdakano, 1% en Huelva y 1,7% en Oviedo; un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, y a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento.

En el estudio IBERPOC, que evaluó personas entre 40 y 69 años de edad, un 4,9% declaró haber sido diagnosticado de asma, siendo la prevalencia mayor en las mujeres.²³

A nivel Mundial, además del número de asmáticos, otro indicador del consumo de recursos comparable por enfermedades es el de años vivos con incapacidad, del inglés “*years lived with disability*” (YLD); el asma ocupa la posición 13 y 14 entre 1990 y 2010, respectivamente.³

Mortalidad por asma

Los datos de mortalidad en el asma son también preocupantes, pues aunque en cifras absolutas son relativamente un fenómeno raro, la mayoría podrían ser evitables. En la actualidad se estima que se producen alrededor de 180.000 muertes anuales por asma en todo el Mundo. En la misma línea, en el informe publicado por la GINA en 2004 se señala que una de cada 250 muertes en el mundo se debe al asma.²³ Sin embargo, desde finales de 1980, se ha producido una reducción generalizada y progresiva de las tasas de mortalidad a un nivel de 0,23 por 100.000 en 2004 y 2005, con una reducción media del 63% durante este período.²⁴

La tasa estandarizada de mortalidad por asma en España se estimó en 1996 en 10,1 y 13,2 por millón de habitantes para varones y mujeres respectivamente.²⁵ Y al igual que ocurre en el resto de países de nuestro entorno la tasa de mortalidad por asma tanto en el conjunto de la población española como en el grupo de 5 a 34 años muestra una clara tendencia a la disminución desde los años sesenta y parece haberse estabilizado a partir de 2000, si bien de forma diferente en varones y mujeres, entre las que el descenso es mucho menor. La tendencia y las tasas en España son similares a la de la mayoría de los países de los que disponemos de datos.²⁶

Debe recordarse que no existe correlación a nivel nacional entre las tasas de prevalencia y de mortalidad por asma en muchos países,²⁷ por lo que se interpreta que las muertes por asma son un episodio prevenible.

Hay zonas del Mundo, mayoritariamente en África y Asia, sin datos sobre la distribución poblacional del asma; así mismo, en la gran mayoría de países desconoce la distribución y determinantes del asma grave.

La prevalencia de asma varía ostensiblemente en el mundo, oscila entre el 2% de Tartu (Estonia) y el 11,9% de Melbourne (Australia). La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses varía entre el 4,1% en Mumbai (India) y el 32% en Dublín (Irlanda).

La iniciativa ENFUMOSA (*European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma* o Red Europea para la comprensión de los mecanismos del asma grave), que agrupaba a 12 centros especializados en nueve países europeos, intentó encontrar los determinantes de asma grave en una cohorte longitudinal.²⁸ Tan ambiciosa tarea se demostró compleja, y tras el énfasis inicial tan sólo dos publicaciones remataron ENFUMOSA: en un análisis se concluyó que los pacientes con asma grave tienen más síntomas y su estado de salud se ve afectada por su incapacidad para trabajar y tal vez comer libremente. Sorprendentemente los antecedentes personales y maternos de alergia se asociaban con asma leve, pero no grave. Y aparte de compartir una habitación antes de la edad de 5 años, los investigadores no consiguieron identificar factores de riesgo de exposición infantil asociados con asma grave;²⁹ Y en otro análisis de ENFUMOSA en pacientes con crisis casi fatales de asma en los 5 años anteriores no se

podieron distinguir de los pacientes con asma leve a moderada, salvo en aspectos puntuales de la función pulmonar y la inflamación de las vías respiratorias.³⁰

En nuestro medio, quizás el estudio más reciente y relevante respecto al asma grave es el Estudio del Asma Grave en Latinoamérica y España ('EAGLE').³¹ Este estudio sugiere que los pacientes con asma grave tienen una mayor morbilidad y necesidad desproporcionada de asistencia sanitaria como resultado de tener exacerbaciones más graves. Sin embargo, asmáticos no graves también pueden todavía presentar episodios agudos graves (aunque con una menor frecuencia) y de riesgo vital. Así, de 2,593 asmáticos reclutados en Latinoamérica y España, y estratificados como 727 graves y 1,866 no graves, se observó que la mayor gravedad se asociaba con mayor edad, sexo femenino, menos antecedentes de atopia, y una mayor frecuencia de hospitalizaciones previas (86,1% vs 50,5%, $p < 0,01$). Además, los pacientes asmáticos graves mostraron exacerbaciones más graves caracterizadas por acidosis, deterioro espirométrico significativo, una mayor duración de la estancia hospitalaria (9,4 días frente a 7,0 días), así como una mayor frecuencia de intubación (16,8% frente a 2,1%), admisión en unidad de cuidados intensivos (11,3% vs 4,9%), paro cardiopulmonar (5,5% vs 1,3%), y finalmente muerte por asma (2,1% vs 0,4%) que los no graves (todos $p < 0,01$).

La gravedad de las exacerbaciones de asma determina el tratamiento y por lo tanto es esencial hacer una rápida evaluación inicial del paciente. Los factores que predisponen al asma de riesgo vital pueden ser muy variados y variables, incluyendo: Episodios previos de ingreso en UCI o intubación/ventilación mecánica; Hospitalizaciones frecuentes en el año previo; Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo; Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento; Comorbilidad cardiovascular; Abuso de agonista β_2 adrenérgico de acción corta; Instauración brusca de la crisis; Pacientes sin control periódico de su enfermedad. La mayoría de estos factores son de fácil evaluación en un paciente individual. Sin embargo, su agrupación para evaluación poblacional es un reto y un desafío.

En una reciente revisión, se repasaban la plétora de estudios internacionales que han explorado clínicamente el asma grave en muestras suficientes de pacientes,³² que incluyen de EE.UU. (SARP) y europeos (ENFUMOSA, BIOAIR, U-BIOPRED). Se concluye que globalmente, entre cinco y diez por ciento de los pacientes asmáticos sufren de una enfermedad particularmente grave, que está mal controlada clínicamente, y a menudo es refractaria al tratamiento habitual. Mejorar la atención del asma grave es una importante necesidad médica aún no cubierta. Para gestionar mejor el asma grave se sugiere estandarizar más y mejor las definiciones y los conceptos de la gravedad del asma, su riesgo y el nivel de control, y su monitorización continua para determinar tendencias y evaluar intervenciones. La medida de la distribución del asma grave requerirá más estudios y una monitorización continua.

Conclusión

La epidemiología se basa en principios estadísticos y en una metodología que incluye: planteamiento de la pregunta de investigación, selección del diseño, selección de las variables a medir y los instrumentos de medida, planteamiento de los análisis estadísticos a realizar y consideración de los posibles sesgos que puede tener el estudio.

En algunos casos la epidemiología pretende describir la distribución de las frecuencias de enfermedades o de sus determinantes, clasificando los hechos según tiempo, lugar y persona (epidemiología descriptiva). En otros casos, se pretende encontrar las causas o factores que se asocian a la aparición de enfermedad o a su evolución, planteando preguntas como “¿qué? ¿quién? ¿cuándo? ¿dónde?” para responder con “¿cómo? y ¿por qué?” (epidemiología analítica). Es por ello que, aunque los estudios epidemiológicos trabajan con grupos de personas y se basan en poblaciones, sus resultados permiten viajar tanto desde la población hasta el paciente como desde la población hasta la molécula (componente traslacional de la epidemiología).

Ya que las enfermedades cambian en el espacio y en el tiempo, según determinantes demográficos pero también su expresión cambia por factores modificables tales como el tabaquismo, envejecimiento y otros factores, y responden al tratamiento, la actualización de las tendencias epidemiológicas asociadas al asma ha de permitir medir el tamaño del problema, priorizar entre alternativas y empezar a reducir su carga poblacional.

Referencias:

¹ Plaza V, Blanco M, García G, Korta J, Molina J, Quirce S; en representación del Comité Ejecutivo de GEMA. Novedades y otros aspectos destacados de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.0. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jan;57(1):11-12. doi: 10.1016/j.arbres.2020.10.003. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33213964.

² Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G, Gómez-Outes A, Gómez F, Hidalgo A, Korta J, Molina J, Pellegrini FJ, Pérez M, Plaza J, Praena M, Quirce S, Sanz J. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. Arch Bronconeumol. 2021 May 26;S0300-2896(21)00165-4. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.010. Online ahead of print. PMID: 34167859.

³ Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969. PMID: 28877019.

⁴ Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018 Feb 24;391(10122):783800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29273246.

⁵ Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117: 544-8.

⁶ Bateman ED. Severity and control of severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 519-21.

⁷ Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma(GINA). Disponible en: <http://www.ginasthma.org> 2004

⁸ Global Initiative for Asthma. Global strategy for management and prevention. NHLBI/WHO workshop report 2009. Disponible en <http://www.ginasthma.com>.

- ⁹ Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002;110:315-322.
- ¹⁰ Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. PMID: 23245607.
- ¹¹ GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5(9): 691-706.
- ¹² GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):585-596. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3. PMID: 32526187
- ¹³ Enilari O, Sinha S. The Global Impact of Asthma in Adult Populations. *Annals of Global Health* 2019; 85(1):
-
- ¹⁴ Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available at: <http://www.ginasthma.org> 2004.
- ¹⁵ The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
- ¹⁶ European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community respiratory health survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-695.
- ¹⁷ Sunyer J, Antó JM, Tobias A, Burney P. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. *European Community Respiratory Health Study (ECRHS)*. *Eur Respir J* 1999;14:885-91.
- ¹⁸ Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Antó JM et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community respiratory health survey. *Thorax* 2004;59:646-651.
- ¹⁹ Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-7.
- ²⁰ Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N. Grupo español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007;43:425-30.

- ²¹ The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004;59:1301-1307.
- ²² Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol.* 2005;41:659-66.
- ²³ Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
- ²⁴ Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest.* 2009;135(4):1045-9.
- ²⁵ Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Llauger MA, et al. En calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39:3–42.
- ²⁶ Sánchez-Bahillo M, García-Marcos L, Pérez-Fernández V, Martínez-Torres AE, Sánchez-Solís M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960- 2005. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:123-8.
-
- ²⁷ Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59):469-78.
- ²⁸ [No authors listed]. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. Eur Respir J* 2003;22:470-7.
- ²⁹ Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, Zervas E, Koulouris NG, Holgate ST; 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 Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Sifakakos NM, Vignola AM, Chanez P, Fabbri LM, Papi A; ENFUMOSA Study Group. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Clin Exp Allergy* 2007;37:552-7.
- ³¹ Rodrigo GJ, Plaza V, Neffen H, Levy G, Perpiñá M. Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and the severity of their asthma. A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:225-9.
- ³² Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma?. *J Intern Med* 2012;272:121-32.

Tema 2. Inmunología para médicos que tratan el asma

Alfredo Corell

Inmunólogo

Universidad de Valladolid

El sistema inmunitario surgió durante la evolución para combatir las infecciones causadas por virus, bacterias, protozoos, hongos y helmintos. Está constituido por un conjunto de mecanismos que protege al organismo frente a elementos que suponen una amenaza para su integridad. Para ello, el sistema inmunitario actúa reconociendo y discriminando lo propio de lo extraño.

¿Cómo distingue el sistema inmunitario lo propio de lo extraño?

El sistema inmunitario es educado en diferentes tejidos para que discriminar entre lo *propio* y lo *extraño*. Además, sus células sufren un proceso de **selección**, de forma que las que son incapaces de diferenciar los elementos *propios* de los *extraños* son eliminadas y no se incorporan a la circulación. Los linfocitos T se educan en el **timo** y seleccionan en el **timo** y los **ganglios linfáticos**, mientras que los linfocitos B se educan y seleccionan en la **médula ósea**.

¿Qué aprenden los linfocitos en los órganos educadores?

Los linfocitos aprenden qué es lo *propio*, adquiriendo así la capacidad de discriminar lo *extraño*. La educación implica también adquisición de **memoria inmunitaria**. El aprendizaje permite eliminar las células inútiles o potencialmente autodestructivas. Tan sólo un pequeño porcentaje de los linfocitos son útiles y, por ende, conservados.

La selección de los linfocitos útiles se lleva a cabo en diferentes etapas. La capacidad de un linfocito para unirse a un autoantígeno puede ser fatal y, en este caso, debe ser eliminado (**selección negativa**). En cambio, cuando la capacidad de un linfocito para unirse a un autoantígeno es necesaria, la célula se perpetúa (**selección positiva**).

¿Cómo es capaz el sistema inmunitario de reconocer tantos antígenos?

Los linfocitos T y B se organizan en clones. Un **clon** es un conjunto de células con un receptor de superficie único y específico para un determinado antígeno. Los clones están preformados y se activan únicamente cuando el antígeno capaz de activarlos se pone en contacto con ellos. Se calcula que existen unos 10^{11} clones de linfocitos T y B, capaces de reconocer un número similar de antígenos. El conjunto de clones de un individuo constituye el **repertorio linfocitario**.

Solamente los clones capaces de identificar y unir específicamente un antígeno serán activados. Esta es la base de la **respuesta inmunitaria específica o**

adquirida. Cuando se produce una infección, únicamente se movilizan los clones de linfocitos con receptores específicos para los antígenos del patógeno invasor, de forma que la mayoría de los clones preformados jamás serán activados. Esta propiedad del sistema inmunitario se denomina **especificidad**.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS BÁSICOS

El sistema inmunitario se enfrenta a amenazas a la individualidad

Se considera *extraño* o *no propio* todo aquello que amenaza la integridad del organismo. El sistema inmunitario reacciona frente a elementos que verdaderamente suponen un peligro para la salud del individuo, como en el caso de las infecciones y parasitosis; pero además, reacciona frente a elementos considerados como potencialmente nocivos, como en el caso de los trasplantes o injertos. En líneas generales, el sistema inmunitario reacciona ante las siguientes situaciones:

- Infecciones de etiología bacteriana, vírica y fúngica.
- Infestaciones parasitarias, causadas por protozoos y helmintos.
- Alteraciones genóticas o fenotípicas de las células, como las que acontecen en las neoplasias o tumores.
- Células ajenas al individuo, como en el caso de los trasplantes o injertos.
- Olvido de objetos en el interior del organismo durante intervenciones quirúrgicas.

El sistema inmunitario dispone de tres líneas de defensa

Para hacer frente a los patógenos que amenazan la individualidad humana, el sistema inmunitario dispone de tres líneas de defensa, que actúan a medida que fracasan las del nivel inferior (Tabla 1).

		Ejemplo	Tipo
Externas	1.ª línea	Piel	Tejido
	2.ª línea	Fagocito	Célula
Internas	3.ª línea	Anticuerpo	Molécula

Tabla 1 Líneas de defensa del sistema inmunitario

(Reproducido de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune*. (4ª Ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid.)

La **primera línea de defensa** se corresponde con las defensas externas, constituidas por *barreras mecánicas, químicas y microbiológicas* contra las infecciones. La función de estas barreras es impedir la entrada y proliferación de agentes patógenos al interior del organismo. Ejemplos de estas barreras son, respectivamente, la *piel*, la *lisozima* de la saliva y la *microbiota comensal* (incorrectamente denominada *flora intestinal*). La primera línea de defensa

pertenece a la *inmunidad innata*, y se caracteriza por ser una defensa externa, inespecífica y rápida.

La **segunda línea de defensa** pertenece al grupo de las defensas internas y está constituida por las células y moléculas capaces de eliminar patógenos de forma inespecífica cuando estos franquean la primera línea de defensa. Pertenecen a esta línea de defensa las células y moléculas propias de la respuesta inmunitaria innata (Tabla 2). La segunda línea de defensa pertenece a la *inmunidad innata*, y se caracteriza por ser una defensa interna, inespecífica y rápida.

La **tercera línea de defensa** pertenece al grupo de las defensas internas y está constituida por las células y moléculas capaces de eliminar patógenos de forma específica, tras el fracaso de la primera y segunda línea de defensa. Pertenecen a esta línea de defensa las células y moléculas propias de la respuesta inmunitaria adaptativa (Tabla 2). La tercera línea de defensa pertenece a la *inmunidad adaptativa*, y se caracteriza por ser una defensa interna, específica, lenta y con memoria inmunológica.

La respuesta inmunitaria innata frente a la adaptativa

	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Tiempo de respuesta	Horas	Días
Especificidad de patógeno	Limitada y fija	Diversa y perfeccionada
Respuesta a infecciones repetidas	Idéntica a la primera	Más rápida que la primera
Memoria inmunológica	No	Sí
Dirigida a...	Patrones	Antígenos
Origen evolutivo	Antiguo	Reciente (vertebrados)
Células	Inmediata: macrófagos y mastocitos Inducida: linfocitos NK y granulocitos	Linfocitos T Linfocitos B Células plasmáticas APC
Moléculas	Inmediata: complemento y lisozima Inducida: citocinas, interferones, mediadores de inflamación, proteínas de fase aguda y péptidos catiónicos (defensina)	Citocinas Anticuerpos o inmunoglobulinas Citolisinas Moléculas HLA
Lugar de contacto del sistema inmunitario con el patógeno	Zona infectada (local)	Bazo, ganglios y MALT
Órganos y tejidos de producción	Hígado y médula ósea	Timo (T) y médula ósea (B)
Sistemas de circulación	Sanguíneo	Sanguíneo y linfático

Tabla 2 Comparación de las inmunidades innata y adaptativa

En la tabla se muestran las principales características diferenciales de las inmunidades innata y adaptativa, así como los elementos que participan en ellas. (*Elaboración propia*)

Cuando un patógeno consigue rebasar las líneas de defensa del organismo, el sistema inmunitario debe reconocerlo y eliminarlo. Para ello, el sistema inmunitario dispone dos tipos de respuesta: **respuesta innata, natural o inespecífica** y **respuesta adquirida, adaptativa o específica** (Tabla 2). Ambas comparten idénticos mecanismos efectores de destrucción, pero difieren en las estructuras moleculares que reconocen en los patógenos.

Tras franquear la primera línea de defensa, el patógeno accede al interior del organismo, donde se produce en primer lugar la **respuesta inmunitaria innata** (Tabla 2). Aunque la respuesta innata frente al patógeno se puede organizar en unas pocas horas, no todos los elementos se activan de inmediato, sino que son inducidos paulatinamente a medida que son requeridos. La respuesta innata permite reconocer patógenos de forma inespecífica y no genera memoria inmunitaria. En la respuesta inmunitaria innata participan **células**, que incluyen *linfocitos NK*, *macrófagos*, *granulocitos* (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y *mastocitos*; y **moléculas**, que incluyen *proteínas del sistema de complemento*, *citocinas* y *péptidos catiónicos antimicrobianos* (defensinas). La inmunidad innata utiliza distintos componentes para eliminar el patógeno, en función de sus características, entre los que destacan el mecanismo de *fagocitosis*, el *sistema de complemento* y los *linfocitos NK*.

Al mismo tiempo que actúa la respuesta inmunitaria innata se comienza a establecer una **respuesta inmunitaria adaptativa** (Tabla 3). Esta respuesta, a diferencia de la innata, tarda varios días en establecerse y solo termina de organizarse cuando la inmunidad innata fracasa en su misión. La respuesta adaptativa, cuyo origen evolutivo es más reciente que el de respuesta la innata, reconoce patógenos específicos y genera memoria inmunitaria. En la respuesta inmunitaria innata participan **células**, que incluyen *linfocitos T*, *linfocitos B*, *células presentadoras de antígeno (APC)* y *células plasmáticas*; y **moléculas**, que incluyen *anticuerpos* o *inmunoglobulinas* y *citocinas*.

Inmunidad	Patógenos	Moléculas	Células
Innata	Extracelulares	Complemento	Célula
	Intracelulares	Interferón α	Linfocitos NK
Adaptativa	Extracelulares	Anticuerpos	Linfocitos B
	Intracelulares	Interferón γ	Linfocitos T

Tabla 3 Defensas internas

(Reproducido de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune*. (4ª Ed.) Editorial Médica Panamericana, Madrid.)

La respuesta humoral frente la respuesta celular

Como ya se ha descrito, el sistema inmunitario inicia una respuesta dirigida a la eliminación de los elementos extraños cuando estos penetran en el organismo. La respuesta inmunitaria se clasifica actualmente en innata y adaptativa, pero tradicionalmente se ha clasificado en respuesta humoral y respuesta celular.

La **respuesta humoral** es el conjunto de mecanismos mediados por moléculas que tienen como objetivo eliminar el patógeno. Pertenecen a la inmunidad humoral los *anticuerpos* o *inmunoglobulinas* sintetizados por las células plasmáticas, las *citocinas*, las *proteínas del sistema de complemento* y los *péptidos catiónicos antimicrobianos*.

La **respuesta celular** es el conjunto de mecanismos mediados por células que tienen como objetivo eliminar el patógeno. Pertenecen a la inmunidad celular los *linfocitos NK*, los *granulocitos*, las *células presentadoras de antígeno* (linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y los *linfocitos T*.

La clasificación tradicional de la respuesta inmunitaria ha sido abandonada porque la inmunidad humoral y celular son interdependientes y no pueden ser comprendidas si se estudian de forma aislada. Ejemplo de ello es un proceso tan importante como la producción de anticuerpos, una respuesta humoral que requiere para su activación la participación de los linfocitos B, pertenecientes a la respuesta celular. Por este motivo, en la actualidad se establece que existe una respuesta innata y una respuesta adaptativa y que ambas poseen componentes celulares y humorales (Tabla 2).

Mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria

Los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria innata celular son la *proliferación* de las células que participan en la respuesta, la *fagocitosis* y la *citotoxicidad*. Entre los mecanismos de la respuesta inmunitaria innata humoral destacan la *aglutinación de antígenos* y la *liberación de mediadores inflamatorios*, como factores del sistema de complemento y citocinas.

Los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria adaptativa celular se fundamentan en la activación de los *linfocitos T*. La respuesta adaptativa humoral se basa principalmente en la activación de los linfocitos B a células plasmáticas, que producen *anticuerpos*.

La respuesta adaptativa primaria frente a la respuesta adaptativa secundaria

Una de las propiedades de la respuesta adaptativa es la **memoria inmunológica**. Este hecho permite una respuesta más rápida, fuerte y eficaz frente a antígenos con los que ya había estado en contacto (re infecciones por un patógeno concreto). Por esta razón, para cada antígeno se distingue una respuesta adaptativa primaria, que se establece como resultado del primer contacto de los antígenos del patógeno con el sistema inmunitario, y una respuesta adaptativa secundaria, que obedece a los sucesivos encuentros del sistema inmunitario con los antígenos del patógeno.

Las características más importantes de la **respuesta adaptativa primaria**, en la que los antígenos del patógeno entran en contacto por primera vez con el sistema inmunitario, se exponen a continuación:

- Es una respuesta *lenta*, que tarda una o dos semanas en desarrollarse.
- Incluye una *respuesta celular* y una *respuesta humoral* (anticuerpos).
- El anticuerpo predominante es la *inmunoglobulina de isotipo M* (IgM).

- Los anticuerpos aparecen tras un *periodo de latencia* y alcanzan la concentración plasmática máxima entre los 12 y 20 días post-infección, tras lo que *decaen* rápidamente.

Las características más importantes de la **respuesta adaptativa secundaria**, en la que los antígenos del patógeno ya han estado en contacto previamente con el sistema inmunitario, se exponen a continuación:

- Es una respuesta *rápida*, en virtud de la memoria inmunológica.
- Incluye una *respuesta celular* y una *respuesta humoral* (anticuerpos).
- El anticuerpo predominante es la *inmunoglobulina de isotipo G* (IgG).
- Los anticuerpos aparecen de forma temprana y en seguida alcanzan *concentraciones plasmáticas mayores* que en la respuesta primaria, que *permanecen elevadas* durante meses, aunque se haya eliminado al patógeno.

CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Especificidad

Las respuestas inmunitarias son **específicas** para cada uno de los antígenos y, en realidad, para cada una de las distintas regiones de una proteína compleja, polisacárido o macromolécula. Así, por ejemplo, se genera una respuesta específica para el antígeno *hemaglutinina* del *Influenzavirus A* (virus de la gripe A), distinta de la que se genera frente cualquier otro antígeno del virus.

Diversidad

Las respuestas inmunitarias son **diversas**, puesto que cada antígeno es reconocido específicamente por un clon de linfocitos. La diversidad de la respuesta inmunitaria confiere al organismo una gran capacidad de respuesta frente a los patógenos. Se calcula que el sistema inmunitario tiene un **repertorio linfocitario** capaz de discriminar entre 10^{11} determinantes antigénicos distintos.

Memoria

La **memoria inmunológica** se basa en el hecho de que la exposición a un patógeno extraño (respuesta primaria) aumenta la capacidad de del sistema inmunitario para generar una respuesta (respuesta secundaria) más rápida, eficaz y cualitativamente diferente.

Especialización

El sistema inmunitario genera **respuestas especializadas** frente a cada tipo de patógeno invasor, alcanzando así una eficacia óptima de la respuesta. De esta forma, por ejemplo, el organismo utiliza unos mecanismos especializados para eliminar un virus, diferentes de los que utiliza para eliminar un parásito, una bacteria o un hongo.

Autolimitación

Tras la exposición a un patógeno, el sistema inmunitario establece una respuesta inmunitaria. La **autolimitación** de la respuesta inmunitaria permite consiste en el retorno a la homeostasis o niveles basales normales tras eliminar al patógeno, permitiendo que el sistema inmunitario no esté activado de forma continua.

No autorreactividad o tolerancia

El sistema inmunitario se caracteriza por la **no autorreactividad o tolerancia** en su respuesta, que consiste en no reaccionar frente a los antígenos del propio organismo. La tolerancia se mantiene mediante diferentes mecanismos, entre los que destaca la eliminación de los linfocitos que expresan receptores específicos para antígenos propios (linfocitos autorreactivos). Los defectos en los mecanismos que mantienen la tolerancia originan **enfermedades autoinmunes**.

CONCEPTO DE ANTÍGENO

Un **antígeno** es toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmunitaria. Desde el punto de vista bioquímico, la mayor parte de los antígenos son glicoproteínas.

La unidad más pequeña de un antígeno que puede ser reconocida por el sistema inmunitario se denomina **epítopo** o **determinante antigénico**. La conformación espacial de los distintos epítopos es variable. Se denomina **epítopo lineal** al epítopo constituido por una secuencia de aminoácidos correlativa en la estructura primaria de la proteína. Se denomina **epítopo conformacional** al epítopo formado por aminoácidos que no se encuentran en posiciones adyacentes en la estructura primaria de la proteína, pero que se encuentran próximos en el espacio como resultado de su plegamiento.

Un antígeno puede presentar múltiples regiones que se comporten como epítopos, denominándose **antígenos multivalentes**. Los epítopos de los antígenos multivalentes pueden ser iguales o diferentes entre sí: puede ocurrir que todos los epítopos sean iguales, que todos los epítopos sean diferentes, y situaciones intermedias.

Tipos de antígeno

Los antígenos se clasifican en función de su capacidad antigénica en tres grupos.

Los **inmunógenos** son los antígenos más comunes y se caracterizan por ser capaces de estimular la respuesta inmunitaria y convertirse en su diana, dando lugar a respuestas secundarias cuando se produce una reexposición. Los antígenos inmunógenos se denominan *alérgenos* cuando producen reacciones alérgicas, *autoantígenos* cuando están implicados enfermedades autoinmunes y *aloantígenos* cuando proceden de un individuo de la misma especie (injertos).

Los **haptenos**, cuya estructura química suele corresponder con ciclos aromáticos pequeños, son antígenos incapaces de inducir una respuesta

inmunitaria por sí mismos, pero son capaces de hacerlo cuando se unen a un inmunógeno mayor (como una proteína). En este caso, desencadenan una respuesta inmunitaria contra el complejo inmunógeno-hapteno, que será una respuesta secundaria en exposiciones sucesivas.

Los **tolerógenos** son antígenos capaces de inducir una respuesta inmunitaria y convertirse en su diana. Sin embargo, las sucesivas exposiciones generan respuestas secundarias cada vez más débiles. Pertenecen al grupo de los tolerógenos, por ejemplo, los antígenos de la carne de vaca o los de los cereales.

El estado físico, la constitución genética de cada individuo y el pretratamiento de un antígeno con agentes químicos o físicos pueden determinar el comportamiento del mismo, ya sea como inmunógeno o como tolerógeno.

LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA ES CLONAL

Los linfocitos T y B son los responsables del reconocimiento específico de los patógenos en la respuesta inmunitaria específica. De entre los más de 10^{11} clones de linfocitos que nunca han sido activados, o **linfocitos vírgenes**, cada antígeno activa de forma específica al clon de linfocitos que posee un receptor adecuado. Los receptores de los linfocitos T se denominan de forma genérica **TcR** (*T-cell Receptor*) y los de los linfocitos B, **BcR** (*B-cell Receptor*). De esta forma, la presencia de un antígeno concreto recluta los linfocitos específicos para el invasor. La selección de un TcR y un BcR específicos por parte de un antígeno se denomina **selección clonal** o **fase de reconocimiento**.

Tras la selección clonal o fase de reconocimiento, se produce la **expansión clonal** o **fase de activación**, en la que un clon de linfocitos T y un clon de linfocitos B específicos para un mismo antígeno comienzan a multiplicarse por mitosis. Mediante este procedimiento, el organismo se procura un ejército de linfocitos instruidos para hacer frente de manera específica al antígeno que los activó.

La proliferación de los clones de linfocitos permite que lleven a cabo su **función efectora**: eliminar el patógeno. Los linfocitos T median procesos de citotoxicidad que destruyen al patógeno y participan en la activación de los linfocitos B. Los linfocitos B, por su parte, se diferencian a células plasmáticas y secretan anticuerpos. Una pequeña proporción de los linfocitos T y B se diferencian a células de memoria, que permiten hacer frente a sucesivas exposiciones con mayor rapidez y eficacia.

LOS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

Para poder eliminar completamente un patógeno, es necesaria la especialización y colaboración entre los distintos componentes del sistema inmunitario: células y moléculas.

Además, el sistema inmunitario posee órganos repartidos por todo el organismo, que se clasifican en órganos linfoides primarios y secundarios. Los **órganos linfoides primarios** son aquellos en los que maduran los linfocitos para adquirir la capacidad de reconocer antígenos y comprenden la *médula ósea*, donde maduran los linfocitos B, y el *timo*, donde maduran los linfocitos T. Los **órganos linfoides secundarios** son aquellos en los que tiene lugar el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos y, por tanto, es donde se produce la selección y expansión clonal, con la consiguiente fase efectora. Son órganos linfoides secundarios la *médula ósea*, el *bazo*, los *ganglios linfáticos* y el *tejido linfoide asociado a las mucosas* (MALT). La médula ósea es simultáneamente un órgano linfoide primario y secundario, puesto que en él maduran los linfocitos B (primario) y se producen anticuerpos (secundario).

Cuando un patógeno logra sortear las eficaces barreras inmunitarias innatas y establece una infección, se activan los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa, que combaten al patógeno con herramientas celulares y humorales. La **respuesta innata** trata de eliminar el patógeno mediante *fagocitosis*, el *sistema de complemento* y los *linfocitos NK*.

La **respuesta adaptativa** se inicia con la fagocitosis de los patógenos por las *células presentadoras de antígeno* (APC), cuya función es digerir el patógeno en fragmentos pequeños (antígenos) y presentarlos en la superficie de su membrana en el seno de una *molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II* (MHC de clase II). Los antígenos así presentados son reconocidos por un tipo de linfocitos caracterizado por presentar la molécula CD4 en su membrana y que se denominan *linfocitos T CD4⁺*, *T-helper cell* (Th) o *T-coadyuvantes*. La interacción entre el *complejo antígeno-MHC de clase II* de la APC y el *receptor de linfocito T* (TcR) de un linfocito T CD4⁺ induce un mecanismo de transducción intracelular en ambas células que permite la liberación de factores que activan otros elementos de la respuesta adaptativa. Entre estos elementos, se encuentra el otro gran grupo de linfocitos T, caracterizado por presentar la molécula CD8 en su membrana y que se denominan *linfocitos T CD8⁺*, *citotóxic T-cell* (CTL) o *T-citotóxicos*; y los linfocitos B, que se diferencian a *células plasmáticas* productoras de anticuerpos.

Una vez seleccionados los linfocitos, se produce la *expansión clonal* y se inicia la **función efectora**. Los linfocitos T y B son capaces de reconocer y destruir moléculas y microorganismos ajenos a los propios, lo que junto con la memoria inmunológica constituye la principal diferencia de los linfocitos con el resto de las células efectoras del sistema inmunitario. Para llevar a cabo este reconocimiento, se valen del *receptor de linfocito T* (TcR) y del *receptor de linfocito B* (BcR) respectivamente. Los linfocitos T y B se comportan como adaptadores entre los patógenos y los mecanismos efectores del sistema inmunitario, cuyas características son similares en la respuesta innata y en la adaptativa. Los linfocitos T citotóxicos actúan fundamentalmente frente patógenos intracelulares, mientras que los linfocitos B lo hacen frente patógenos extracelulares.

PATOLOGÍA GENERAL DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las enfermedades del sistema inmunitario se agrupan en cuatro grandes grupos y atendiendo a criterios como el estado de inmunidad y el tipo de antígeno que la produce (Tabla 4).

Disfunciones	Enfermedades	Antígenos		Ejemplos	Antígenos
Errores	Autoinmunidad	Inocuos	Propios	Miastenia grave	Receptor de acetilcolina
Excesos	Alergia		Ajenos	Alergia al polvo	Polen del olivo
Inconvenientes	Rechazo	Rechazo de riñón		Moléculas MHC	
Defectos	Inmunodeficiencia	Dañinos		SIDA	Virus, bacterias, hongos

Tabla 4 Disfunciones de la inmunidad

(Reproducido de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune. (4ª Ed.)* Editorial Médica Panamericana, Madrid.)

Las **inmunodeficiencias** son provocadas cuando algún elemento de la respuesta inmunitaria falla parcial o totalmente. Las inmunodeficiencias pueden ser congénitas, como la *inmunodeficiencia combinada grave* (ausencia de linfocitos B), o adquiridas, como el *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (SIDA). Las **enfermedades autoinmunes** son estados patológicos en los que el sistema inmunitario no discrimina entre *lo propio* y *lo extraño*, atacando a los componentes propios (autoantígenos). La *artritis reumatoide* o la *miastenia gravis* son ejemplos de autoinmunidad.

Las **reacciones de hipersensibilidad y alergias** son respuestas desmesuradas del sistema inmunitario. En la hipersensibilidad el organismo responde al patógeno de forma exagerada, dañando al huésped. En las alergias el organismo responde a un antígeno inocuo, como el polen, de forma exagerada. El **rechazo** a injertos no es una patología en sí misma, sino una demostración de la capacidad del sistema inmunitario para reconocer *lo extraño* (órgano trasplantado). Esta situación no es previsible de forma natural, no tiene precedentes en la evolución y ha sido introducida por las modernas terapias médicas. El objetivo clínico en los trasplantes es reducir al mínimo la respuesta frente al tejido trasplantado, cuyos antígenos se denominan aloantígenos.

HIPERSENSIBILIDADES y TIPOS

Hay determinadas personas que ante moléculas inofensivas para el organismo elaboran una respuesta inmunitaria exagerada, estas reacciones alérgicas necesitan una primera exposición al alérgeno, en la cual la persona va a quedar inmunizada y es en las reexposiciones cuando se produce la respuesta inmunitaria que va a dar lugar a la sintomatología característica. Los síntomas van a variar según la vía de contacto con el alérgeno.

Podemos clasificar estas reacciones en 4 grupos atendiendo a los elementos del sistema inmunitario puestos en marcha, en los 3 primeros el daño es mediado por Ac, mientras que en el cuarto tipo es mediado por células.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO I: también denominada hipersensibilidad inmediata, alergia atópica o simplemente alergia. La más común es la rinitis alérgica primaveral.

Es una reacción prácticamente inmediata mediada por Ig E y mastocitos. Al producirse la unión de dos moléculas de Ig sobre la superficie de un mastocito o célula basófila esta degranula. En el 1er contacto, con IgM, pasa desapercibido. Pero lo peor es en el 2º contacto, ya con IgE.

La gravedad de la reacción va a variar según la vía de entrada del alérgeno:

- Subcutánea: inflamación local. Es la menos grave.
- Intravenosa: es la más grave. Alergias a fármacos, venenos de insectos en capilares... Provocan Shock Anafiláctico.
- Respiratoria: gravedad intermedia. Polen, polvo (ácaros), esporas... Provocan inflamación nasal y bronquitis asmática (más grave).
- Digestiva: gravedad intermedia. Por alimentos. Provoca diarreas, vómitos y síntomas en piel.

Enfermedad	Tipo de alérgeno	Vía de entrada	Respuesta
Anafilaxis sistémica	Medicamentos, venenos de insectos, antibióticos, contraste radiológico	Intravenosa	Edema, vasodilatación, oclusión traqueal, colapso circulatorio, muerte
Inflamación local	Picaduras de insectos, pruebas cutáneas de alergia	Subcutánea	Vasodilatación local, edema local
Rinitis alérgica, asma bronquial	Polen, restos de insectos o animales de compañía, ácaros	Respiratoria	Edema e irritación de la mucosa nasal y/o bronquial
Alergia alimentaria	Leche, huevos, pescado, etc...	Digestiva	Vómitos, diarrea, prurito, urticaria

Entre los alérgenos más comunes asociados a la hipersensibilidad tipo I encontramos:

- Proteínas séricas o vacunales.
- Pólenes vegetales: abedul, ambrosía, olivo, palma.
- Drogas: penicilinas, sulfamidas, anestésicos locales, salicilatos... -De origen en insectos: venenos de abejas, avispa y hormigas, ácaros.
- Esporas fúngicas.
- Pelo y caspa animal.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO II: lisis mediada por anticuerpos.

El alérgeno va a ser también una molécula soluble que al unirse a la superficie de las células o de la matriz extracelular generará neoantígenos. Estos serán reconocidos por IgG que a su vez activarán el complemento, las células NK o los eosinófilos. Se produce así la destrucción de la célula que lleva unido el alérgeno.

Ejemplo de este tipo de hipersensibilidad es la anemia hemolítica autoinmune. Es la hipersensibilidad de la penicilina. La penicilina se une a los hematíes y las IgG antipenicilina se unen a ellos y el complemento o las células NK o los eosinófilos destruyen los eritrocitos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO III: enfermedad por inmunocomplejos con anticuerpos tipo IgG. Al depositarse causan reacciones inflamatorias locales y se activará en estos tejidos el complemento.

A diferencia de los anteriores tipos, en la hipersensibilidad tipo III se tardan unas horas en producirse síntomas tras la exposición al alérgeno.

Como ejemplo encontramos la enfermedad del suero.

ENFERMEDAD	VÍA DE ENTRADA	DEPOSICIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS
Vasculitis	Intravenosa	Vasos sanguíneos
Reacción de Arthus	Subcutánea	Área perivascular
Pulmón de granjero	Respiratoria	Alveolos

Tabla 5 adaptada de Regueiro J.R., López C., González S. & Martínez E. (2011) *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmune. (4ª Ed.)* Editorial Médica Panamericana, Madrid. Ilustra distintos ejemplos de alergias mediadas por inmunocomplejos teniendo en cuenta las distintas rutas de entrada y los lugares de deposición de los inmunocomplejos.

HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV: mediada por células (retardada).

Está originada por células CD4-Th1 y CD8. Las células Th se activan inicialmente provocando la respuesta compleja del sistema inmune. En este tipo de hipersensibilidad encontramos a la dermatitis alérgica de contacto.

Tema 3. El papel de la alergia en el asma

Dr. Javier Domínguez Ortega

Servicio de Alergia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Históricamente, la clasificación etiológica más clásica del asma incluye dos subtipos claramente diferenciados, asma extrínseca, relacionada con la exposición a alérgenos y asma intrínseca, cuando esta relación con alérgenos no existe, o no se ha podido demostrar. La IgE tiene un papel relevante en la defensa frente a infestaciones parasitarias e interviene en el proceso de presentación antigénica, así como en la desgranulación de mastocitos y basófilos. En esos casos de asma alérgica, y vinculado a los mecanismos descritos de inmunidad adaptativa, la inflamación en la mucosa bronquial es mayoritariamente eosinofílica y se justifica por la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad IgE-mediada en presencia de exposición a aeroalérgenos, que además, pueden tener un doble efecto, primero como inductores y mantenedores de la inflamación, pero también como desencadenantes de exacerbaciones del asma.

Sin embargo, el asma grave se considera una enfermedad heterogénea. Se ha definido como un síndrome, con diferentes etiologías, pero características clínicas semejantes (1). Recientemente, el estudio PAGE, un estudio multicéntrico, controlado y observacional, realizado en 36 hospitales españoles, con el objetivo de estimar la prevalencia de asma grave en España, mostró una prevalencia del 20,1% entre los pacientes asmáticos cuando se analizaba por vía convencional, frente al 9,7% que determinaba la herramienta electrónica de *machine learning* a través del análisis de las historias clínicas (2). Bajo este prisma de síndrome y no única enfermedad, se han establecido diferentes fenotipos basados en parámetros clínicos, histológicos o funcionales, aunque entre ellos se producen frecuentemente solapamientos. Esta heterogeneidad ha derivado en que, en los últimos años se haya intensificado la fenotipificación de los pacientes con asma grave, estimulándose la búsqueda de biomarcadores que ayudan a identificar estos fenotipos y a optimizar el uso de los diferentes fármacos biológicos indicados en este estadio de gravedad de la enfermedad.

Muchas células diferentes participan en los mecanismos fisiopatológicos del asma, aunque desde un punto de vista más global, hoy se define un asma T2 que incluye el asma alérgica y el asma eosinofílica, en los que las interleucinas (IL)-4, 5 y 13, tienen un papel relevante, frente a un asma no-T2 o T2 bajo en el que otros mecanismos diferentes como la IL-17, están implicados (1). No obstante, distintos estudios realizados en entorno de vida real en poblaciones pediátricas, pero también en adultos, han mostrado que hasta un 56% de los pacientes podrían incluirse en el ámbito de ambos términos, particularmente entre los niños con asma. Además, en otro estudio que analizaba retrospectivamente las características de los pacientes con asma moderada-grave incluidos en 4 estudios, el 76% (n = 288) de un total de 380 pacientes, con asma eosinofílica (cifra de eosinófilos en sangre periférica mayor de 300/ μ L) también cumplían el criterio de estar sensibilizados al menos a un alérgeno. (3).

En esta búsqueda de fenotipos de asma grave, diferentes estudios de agrupación o *clusters*, analizando distintas poblaciones de pacientes con asma y utilizando diferentes variables inflamatorias o datos clínicos, han demostrado siempre la presencia de un grupo de pacientes con asma grave alérgica. Por ejemplo, un estudio que analizó pacientes con asma atendidos en el ámbito de la Atención Primaria y otros pacientes con seguimiento en Atención Hospitalaria, comprobó la existencia en ambas poblaciones de un subgrupo de pacientes que asociaba asma alérgica de inicio temprano, con perfil inflamatorio eosinofílico, mayor número de hospitalizaciones por asma a lo largo de la vida, mayor número de exacerbaciones que requirieron corticoides sistémicos y obstrucción de la vía respiratoria (4). Un registro francés de pacientes adultos con asma grave, identificó que el denominado *cluster 1* era el más frecuente (el 47% de todos los pacientes) coincidía con el asma alérgica de inicio temprano, en el que además, casi la mitad de los pacientes, un 47%, habían comenzado con la enfermedad antes de los 12 años (5). En España, el estudio ENEAS, encuentra solamente un 11,2% de pacientes con asma alérgica de inicio temprano (menos de 12 años) entre los pacientes con asma grave no controlada, si bien hasta el 51,4% de los pacientes analizados muestran sensibilización alérgica por prueba cutánea (6).

Por el contrario, en la cohorte del estudio PAGE, el 43,5% de los pacientes con asma grave se catalogan como asma alérgica (2).

Cualquier alérgeno puede estar asociado al desarrollo de asma grave. Se ha demostrado que la exposición alérgica es el mejor predictor de persistencia de asma a través de la infancia. De hecho, la presencia de sensibilización a los ácaros, demostrada por prueba cutánea intraepidérmica, constituye un predictor de presencia de asma a los 12 años. Además, la exposición alérgica en pacientes alérgicos es una causa frecuente de exacerbaciones en esta población, especialmente si concurre a la vez con una infección vírica. De hecho, en algunos estudio realizados con niños hospitalizados por asma, la prevalencia de sensibilización alérgica es de hasta el 90%. La alergia a mascotas y la exposición prolongada a las mismas, también se asocian a mayor riesgo para desarrollar asma, particularmente la exposición a gato, peor evolución clínica del asma, aumento del riesgo de exacerbaciones asmáticas y peor control de la enfermedad (7). La asociación de exposición a alérgenos de roedores y asma ya era bien conocida en el ámbito del asma de origen laboral, pero hay que destacar que su presencia como animal de compañía en domicilios, ha hecho aumentar la incidencia de asma alérgica por este motivo, existiendo estudios que demuestran empeoramiento en la función pulmonar y aumento del número de exacerbaciones (8).

Se ha descrito que los hongos juegan un rol importante en este grupo de pacientes. En niños y adultos jóvenes, es la *Alternaria* y, en menor medida en nuestro medio, el *Cladosporium*, los que se asocian más frecuentemente a presentar asma y a exacerbaciones incluso graves de la enfermedad. De hecho, está descrita la existencia de un grupo de pacientes con asma de riesgo vital, constituido mayoritariamente por jóvenes alérgicos a *Alternaria* y muchas veces infratratados con terapia de mantenimiento (9). En adultos por el contrario, suelen ser los hongos de los géneros *Aspergillus* y *Penicillium*, los que se ven implicados como agentes causantes de asma, muchas veces grave, como consecuencia de una respuesta alérgica a los filamentos termorresistentes de los hongos, que además tienen la propiedad de ser capaces de colonizar y germinar en las vías respiratorias, causando en algunos casos un estímulo alérgico persistente y derivar en daño tisular. Algunos otros géneros como

Candida, hongo comensal de mucosas, o habituales comensales de la piel como *Malassezia* y *Trichophyton*, también son capaces de generar respuestas IgE-mediadas, pero se desconoce todavía su verdadera implicación como causantes de asma grave en población general (10). De hecho, esta propiedad de estos géneros fúngicos deriva en que haya casos de asma grave con sensibilización fúngica mientras que en otros pacientes se genere una micosis broncopulmonar alérgica, siendo a veces difícil diferenciar ambas entidades. El diagnóstico clínico, datos radiográficos en el TAC, la presencia de marcadores séricos como los niveles de eosinófilos en sangre periférica, IgE total, IgE específica frente a la fuente completa o mediante diagnóstico molecular, o los niveles de IgG específica fúngica, se emplean en el diagnóstico de estas enfermedades, aunque los criterios consensuados y mayoritariamente recogidos en las guías de manejo de asma (1), pueden no ser fáciles de interpretar en pacientes concretos.

Finalmente, podemos también aseverar que la alergia tiene un papel relevante en muchos casos de asma grave a través de la existencia de un tratamiento biológico especialmente recomendado para estos casos. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado capaz de bloquear la IgE libre, la que no está unida a los receptores, evitando de este modo la activación de la cascada inflamatoria. Se disminuye la expresión de los receptores de alta afinidad para la IgE, y con todo ello inhibe la liberación de citoquinas características del perfil T2 encargadas de la remodelación bronquial, del reclutamiento de eosinófilos y otras células propias de la inflamación alérgica, así como de otros fenómenos claves en el desarrollo y perpetuación del asma (11). En 2014, la Biblioteca Cochrane revisó sistemáticamente 25 estudios, con un total de 6382 pacientes, confirmando su eficacia y buen perfil de seguridad (12). Además, una revisión sistemática de 41 estudios, muestra que los respondedores al fármaco, son en general más jóvenes, tenían mayores niveles de IgE total pre-tratamiento, valores de FEV1 más altos así como de niveles de FENO, que los no respondedores (13). Algunas series de pacientes han demostrado una mayor tasa de respondedores a omalizumab entre aquellos pacientes con asma que además presentan comorbilidades como rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal, alergia a alimentos u otras comorbilidades alérgicas (14).

En conclusión, la alergia juega un papel relevante, aunque no exclusivo en muchos pacientes con asma grave, particularmente cuando el asma se inicia en las primeras décadas de la vida o asociada a una clara exposición alérgica. Por ello, se precisa un estudio alérgico específico y bien dirigido que permita definir el verdadero papel que juega en cada paciente de modo individualizado.

1. GEMA 5.2. www.gemasma.com
2. Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Bañas Conejero D, Quirce S, Álvarez Gutiérrez FJ, Cardona V, et al. Understanding severe asthma through small and Big Data in Spanish hospitals-PAGE Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Aug 24;0. doi: 10.18176/jiaci.0848.
3. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo N. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129:169-80.
4. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:218-24.
5. Raheison-Semjen C, Parrat E, Nocent-Eijnani C, Mangiapan G, Prudhomme A, Oster JP, et al. FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster analysis. *Respir Res*. 2021; 22:136.
6. Pérez de Llano L, Martínez-Moragón E, Plaza Moral V, Trisan Alonso A, Almonacid Sánchez C, Francisco Javier Callejas FJ et al. Unmet therapeutic goals and potential treatable traits in a population of patients with severe uncontrolled asthma in Spain. ENEAS study. *Respir Med*. 2019; 151:49-54.
7. Gray-Ffrench M, Fernandes RM, Sinha IP, Abrams EM. Allergen Management in Children with Type 2-High Asthma. *J Asthma Allergy* 2022;15 381–394
8. Grant T, Aloe C, Perzanowski M, et al. Mouse sensitization and exposure are associated with asthma severity in urban children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5:1008–14.
9. Serrano-Pariente J, Plaza V. Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17:28-35.
10. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy*. 2021;14: 557-73.

11. Thomson NC. Omalizumab decreases exacerbations and allows a step down in daily inhaled corticosteroid dose in adults and children with moderate-to-severe asthma. *Evid Based Med* 2014; 19:135.
12. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003559.
13. Li Y, Li X, Zhang B, Yu Q, Lu Y. Predictive biomarkers for response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Jun 23;1-11.
14. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgEMediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:1418-29.

Tema 4. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA BRONQUIAL

Dr. Francisco García Río

Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ; CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES); Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

El asma bronquial es un trastorno complejo, en el que intervienen distintas células y mediadores, que modifican la estructura y función de las vías aéreas promoviendo la angiogénesis, cambios en las glándulas mucosas, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías aéreas (MLVA) y engrosamiento de la pared bronquial debido al depósito de fibras de colágeno I, III y V así como a un exceso de fibronectina, tensacina y ciertos proteoglicanos y glucosaminoglicanos, que pueden afectar a la rigidez compresiva de la pared.

Estas alteraciones, principalmente la inflamación, la disfunción del MLVA y el remodelado de las vías aéreas, generan un conjunto de trastornos fisiopatológicos que determinan la presentación clínica de la enfermedad y tienen importantes repercusiones sobre su evolución y pronóstico. Aunque la limitación al flujo aéreo y la hiperrespuesta bronquial constituyen las dos características fisiopatológicas esenciales del asma, conviene tener presente que no son las únicas alteraciones que experimentan estos enfermos (**Figura**).

Desde las fases precoces de la enfermedad, los pacientes con asma desarrollan una obstrucción de las vías aéreas, que es difusa y no uniforme. Este trastorno es debido a la combinación de un conjunto de circunstancias: 1) Alteraciones en la dinámica del MLVA, caracterizadas tanto por una mayor constricción de las miofibrillas, favorecida por la disposición concéntrica y en espiral de las fibras musculares, como por la pérdida de respuesta a distintos mecanismos broncodilatadores, entre los cuales se encuentra la inspiración profunda; 2) Inflamación y edema de la pared de las vías aéreas y líquido intraluminal, que

reducen luz de la vía aérea, intensificando el efecto constrictor del MLVA; 3) Remodelado de la vía aérea, con cambios en el epitelio, glándulas mucosas, membrana basal y vasos sanguíneos, que contribuyen al estrechamiento de la vía aérea no sólo aumentando el grosor de la pared, sino también reduciendo su *compliance* (lo que reduce el efecto broncodilatador de la inspiración profunda); 4) Pérdida de la interdependencia vía aérea-parénquima, debido a la alteración de la conexión entre parénquima pulmonar y pared de la vía aérea por inflamación peribronquial y edema, lo que también favorece la pérdida del efecto broncodilatador de la inspiración profunda así como el riesgo de cierre brusco de las vías aéreas por pérdida de la retracción elástica del parénquima pulmonar en pacientes con asma casi fatal (elevada *compliance* sin evidencia de enfisema por TC o DLCO, pero con disrupción microscópica de fibras elásticas alveolares).

Teniendo en cuenta las leyes de Ohm y Poiseuille, resulta fácil comprender que, en circunstancias de flujo laminar, el estrechamiento de la luz de las vías aéreas genera un incremento de su resistencia, puesto que el radio tiene una importancia crítica, de tal forma que pequeñas reducciones de este generan un gran incremento de la resistencia. Esta circunstancia todavía se magnifica más si el flujo es turbulento o de transición.

El incremento de la resistencia de las vías aéreas produce sibilancias, que resultan de la vibración de alta frecuencia de la pared de las vías aéreas a medida que oscila su diámetro, como resultado de un estrechamiento de las vías respiratorias tan grave que sus paredes casi se tocan entre sí. En este escenario, la velocidad del flujo de gas aumenta, lo que resulta en una caída de la presión intraluminal debido al principio de Bernoulli, que provoca un mayor estrechamiento de las vías respiratorias. Mientras tanto, el flujo de aire en curso eventualmente acumula suficiente presión para separar la pared de la vía aérea nuevamente, y el ciclo se repite, lo que resulta en una vibración de alta frecuencia de la pared de la vía aérea alrededor de 400 Hz y el sonido clínico descrito como sibilancia.

Desde un punto de vista funcional, la alteración funcional más relevante del estrechamiento de las vías aéreas es la limitación al flujo aéreo, que se justifica por dos mecanismos: a) desarrollo precoz del punto de igual presión en la parte

compresible de las vías aéreas; b) teoría de la velocidad de onda (el flujo de gas no puede exceder la velocidad a la que la perturbación de presión viaja en las paredes de la vía aérea compresible). Ambos son expresiones diferentes de los mismos fenómenos físicos que relacionan el flujo convectivo con el área de las vías respiratorias, su distensibilidad y la densidad del aire.

En el asma, la limitación al flujo aéreo tiene ciertas características particulares. Habitualmente, suele ser variable a lo largo del día, en relación con la exposición a diversos agentes broncodinámicos externos y al ritmo circadiano de mediadores endógenos, y reversible tras la administración de broncodilatadores. Sin embargo, algunos pacientes con asma desarrollan una limitación al flujo aéreo fija, que generalmente es atribuida al remodelado de las vías aéreas, la inflamación crónica de la pared bronquial y a alteraciones en el parénquima y pequeñas vías aéreas. Además, la limitación al flujo aéreo resulta progresiva, con un deterioro anual del FEV₁ (entre 32-50 ml/año, según distintos estudios) superior al de sujetos sanos. La pérdida de función pulmonar resulta más intensa en fumadores, sujetos con mayor variabilidad del FEV₁ y en pacientes con asma de menos tiempo de evolución (atribuido al menor desarrollo pulmonar en niños asmáticos y a la coexistencia de otras alteraciones pulmonares en adultos con asma, aunque sin poder excluir un fenómeno de regresión a la media).

El estrechamiento luminal originado por la broncoconstricción también induce un fenómeno de cierre de la vía aérea, al que contribuye tanto el edema y cierto grado de disfunción del surfactante, que favorece el colapso a volúmenes pulmonares bajos, como el desacoplamiento entre las vías aéreas y el comportamiento elástico del parénquima circundante. Esta alteración, que resulta más precoz que la limitación al flujo aéreo, se caracteriza por un cierre más o menos marcado de las pequeñas vías aéreas, atrapamiento aéreo y alteraciones en la distribución de la ventilación. Inicialmente, origina un aumento del volumen residual, que favorece el aumento de la capacidad residual funcional, disminuyendo la capacidad vital forzada, lo que a su vez contribuye a una reducción proporcional del FEV₁.

En estas circunstancias, para lograr mantener un adecuado flujo espiratorio, el paciente debe aumentar el gradiente de presión entre el alveolo y el exterior.

Esto determina que la fase espiratoria resulte activa, puesto que requiera el empleo de los músculos espiratorios, originando un mayor trabajo respiratorio. Si ello va a más, la generación de grandes presiones alveolares favorece la compresión dinámica de las vías aéreas, empeorando la dinámica ventilatoria y produciendo hiperinsuflación pulmonar. Aunque estos cambios en los volúmenes pulmonares suponen inicialmente un mecanismo de compensación, puesto que un mayor volumen pulmonar aumenta el calibre de las vías aéreas, trabajar a volúmenes pulmonares más elevados hace que el pulmón sea menos distensible, lo que requiere un mayor trabajo de los músculos inspiratorios, aumentando el consumo de energía. La hiperinsuflación, tanto estática como dinámica, empeora la disnea de ejercicio y reduce la tolerancia al mismo. Además, el atrapamiento aéreo se asocia a un peor control del asma y más exacerbaciones anuales, así como a una mayor frecuencia de asma nocturna.

Como se ha mencionado anteriormente, el estrechamiento de las vías aéreas no es homogéneo, por lo que los cambios en las resistencias y la distensibilidad muestran notables variaciones a lo largo de todo el árbol bronquial. Esto determina tiempos de llenado alveolar muy heterogéneos, que inducen desigualdades en la distribución de la ventilación (alveolos lentos que están hiperinsuflados pero menos ventilados y alveolos rápidos, de menos volumen pero más ventilados, que cambian con mayor velocidad su aire alveolar) y alteran el intercambio gaseoso, induciendo hipoxemia arterial. En este sentido es importante destacar que la retención de CO₂ durante episodios de agudización grave del asma también está ligada a este desequilibrio ventilación/perfusión, además de la hipoventilación alveolar secundaria a la debilidad o fatiga muscular. Además, las alteraciones en la distribución de la ventilación empeoran el cierre de la vía aérea y reducen el efecto broncodilatador de la inspiración profunda, alteran el depósito de medicamentos aerosolizados y contribuyen a la hiperrespuesta bronquial.

La hiperrespuesta de las vías aéreas refleja un excesivo estrechamiento de su luz ante estímulos físicos o químicos que habitualmente no tienen efecto sobre el calibre de la vía respiratoria. Aunque es una de las alteraciones fisiopatológicas más característica del asma, no resulta exclusiva de estos pacientes y también puede desarrollarse en relación con exposición a la polución

o a irritantes medioambientales, infecciones víricas del tracto respiratorio, bronquitis crónica, rinitis, sarcoidosis, estenosis mitral, displasia broncopulmonar, EPOC o incluso en sujetos sanos. Existe un tipo de hiperrespuesta transitoria (que refleja la inflamación activa de las vías aéreas en un momento dado y está ligada a la exposición a factores medioambientales como alérgenos, infecciones del tracto respiratorio o agentes ocupacionales) y otro basal y persistente (relacionado con defectos estructurales que acompañan al remodelado). A su vez, la hiperrespuesta bronquial tiene dos componentes: a) Hipersensibilidad (reducción del calibre de las vías aéreas ante concentraciones de estímulo más bajas que en condiciones de normalidad, que está más relacionado con cambios presinápticos al MLVA); y b) Hiperreactividad (desarrollo de una respuesta contráctil de mayor intensidad, con mayor relación con cambios postsinápticos, es decir, con la maquinaria contráctil del MLVA).

Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de hiperrespuesta de las vías aéreas son múltiples: 1) Disfunción del MLVA por alteraciones intrínsecas o inducidas por su entorno, que hacen que la célula muscular lisa de la vía respiratoria de los asmáticos tenga una mayor capacidad de contracción, más velocidad de acortamiento y un incremento de la actividad ATPasa de la actomiosina, expresado por una mayor tasa de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Además, existe un efecto dual, puesto que la célula del MLVA también produce sustancias (citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y metabolitos del ácido araquidónico) con efectos autocrinos y paracrinos sobre los elementos de la pared bronquial, células y matriz extracelular, que regulan la inflamación y la aparición de cambios estructurales locales, entre los que se incluyen la hipertrofia e hiperplasia del propio miocito. 2) Remodelado de las vías aéreas, de tal forma que la fibrosis subepitelial, hipertrofia o hiperplasia del MLVA, angiogénesis y cambios en la composición de la matriz extracelular originan un aumento del grosor de la pared de la vía aérea que reduce el diámetro luminal y amplifica la magnitud del estrechamiento de las vías aéreas para cualquier nivel de contracción del MLVA. 3) Interdependencia vía aérea-parénquima pulmonar, puesto que la pérdida del efecto de tracción del parénquima contribuye a la broncoconstricción. 4) Alteraciones de la función del

epitelio de las vías aéreas, que es la primera barrera protectora frente a las sustancias inhaladas, por lo que cualquier una disrupción de su integridad podría favorecer el acceso al MLVA. Además, el daño epitelial reduce la liberación de sustancias broncodilatadoras, la liberación de mediadores inflamatorios y un efecto directo sobre la concentración de calcio intracelular en el MLVA de la pequeña vía aérea. 5) Desregulación neural, caracterizada por un incremento de la actividad colinérgica y un papel más controvertido del sistema no adrenérgico no colinérgico. 6) Pérdida de agua y calor, que suponen los principales estímulos de la hiperrespuesta bronquial inducida por el ejercicio o la hiperpnea. 7) Heterogeneidad de la ventilación, que amplifica la contracción del MLVA y promueve la hiperrespuesta de las vías aéreas.

En definitiva, el complejo conjunto de alteraciones biológicas presentes en las distintas formas de asma bronquial tiene una importante repercusión sobre múltiples aspectos de la función respiratoria que contribuyen a las manifestaciones clínicas y a la evolución de la enfermedad. Mientras que la limitación al flujo aéreo y la hiperrespuesta de las vías aéreas suponen las alteraciones fisiopatológicas más características del asma, una interpretación integrada de las mismas también requiere la consideración del cierre de las vías aéreas, las alteraciones en la distribución de la ventilación e incluso alteraciones en la tracción elástica del parénquima pulmonar circundante a las vías aéreas.

REFERENCIAS

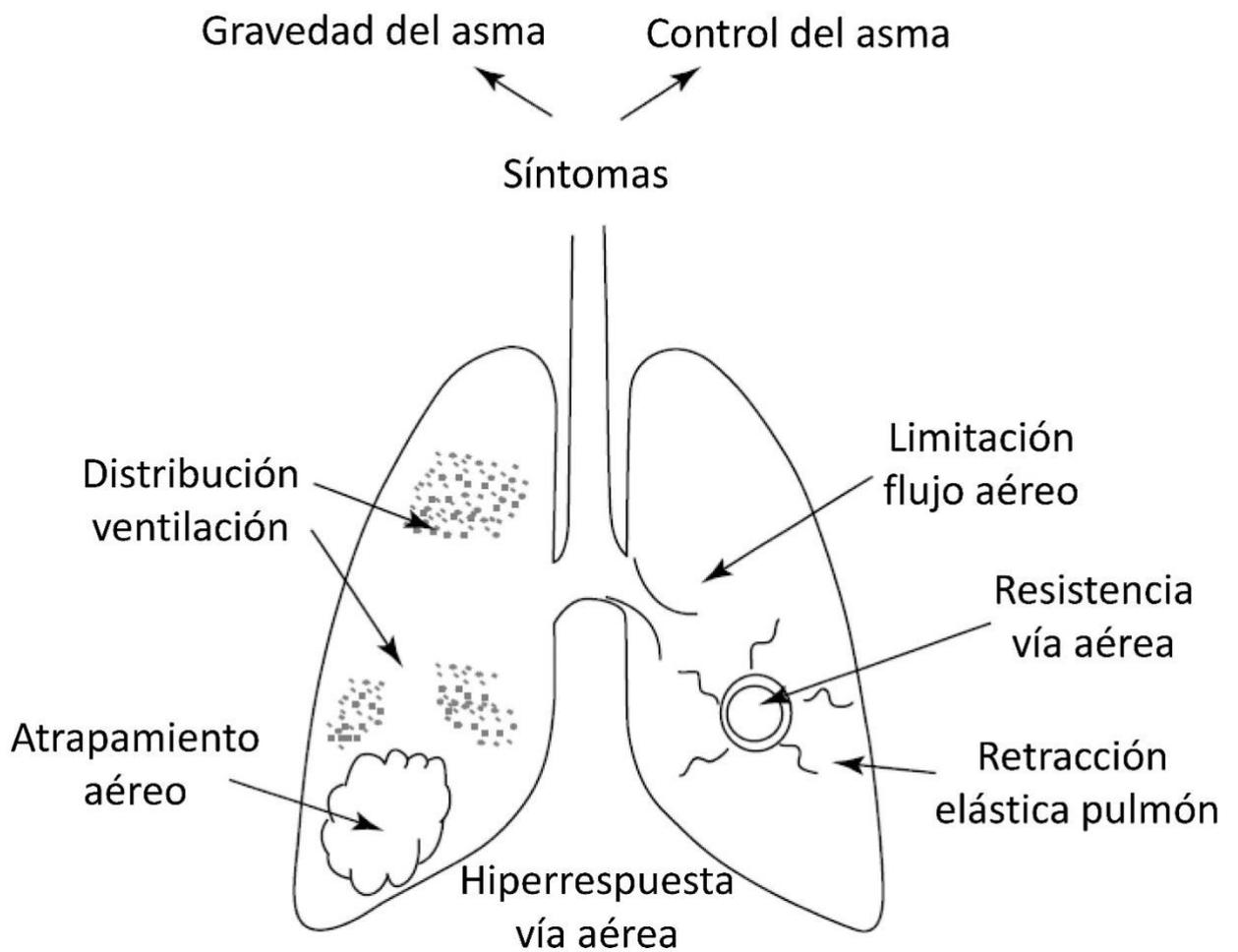
An SS, Bai TR, Bates JHT et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2007 ;29: 834-860.

Bossé Y, Chapman DG, Paré PD et al. A “Good” muscle in a “Bad” environment: The importance of airway smooth muscle tone adaptation in airway hyperresponsiveness. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 269-275.

Bossé Y, Chin LYM, Paré PD et al. Adaptation of airway smooth muscle to basal tone. Relevance to airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 13-18

- Bourdin A, Paganin F, Préfaut C et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85-89.
- Camoretti-Mercado B, Lockey RF. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1983-1995.
- Irvin CG, Bates JHT. Physiologic dysfunction of the asthmatic lung. What's going on down there, anyway? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 306-311.
- Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 50-56.
- Kaminsky DA, Chapman DG. Asthma and lung mechanics. *Compr Physiol* 2020; 10: 975-1007.
- Lange P, Partner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
- O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016; 36: 425-438.
- Pavón-Romero GF, Serrano-Pérez NH, García-Sánchez L et al. Neuroimmune pathophysiology in asthma. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 663535.
- Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: The need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989; 2: 267-274.
- Wang L, McParland BE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways. Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003; 123: 356S362S.

Figura. Principales alteraciones fisiopatológicas del asma bronquial



Tema 5. Utilidad de la prueba broncodilatadora en paciente ya diagnosticado, FENO, y esputo inducido.

Antolin López Viña

Departamento de Neumología del hospital Puerta de Hierro.

Para el diagnóstico de asma, en pacientes con síntomas sugestivos, se utilizan diferentes pruebas, que sirven para comprobar que están presentes algunas de las características que definen la enfermedad (obstrucción reversible o variable, hiperrespuesta bronquial (HRB) e inflamación de la vía aérea) ninguna de la pruebas utilizadas constituyen un 'patrón oro' por lo que en la práctica clínica, algunas guías (1) recomiendan comprobar que hay una buena respuesta al tratamiento, antes de efectuar el diagnóstico definitivo.

Tras el diagnóstico, el objetivo inicial es conseguir el control de la enfermedad y posteriormente mantenerlo con la mínima medicación posible. Para alcanzar esto, es necesario que el paciente no tenga síntomas que la función pulmonar esté en sus mejores valores y además que el riesgo de exacerbaciones y de una caída progresiva de la función pulmonar esté reducido al mínimo. En muchos pacientes al conseguir el control sintomático y la mejor función pulmonar es suficiente para reducir el riesgo futuro, pero es conocido que algunos pacientes con asma pueden tener un buen control de los síntomas y de la función pulmonar, y al mismo tiempo tener exacerbaciones frecuentes; por el contrario, otros pacientes presentan síntomas diarios y muy pocas exacerbaciones (2). El mal control de los síntomas y el mal control de las exacerbaciones pueden tener factores contribuyentes diferentes y requerir abordajes terapéuticos distintos.

No existe una prueba que pueda considerar 'patrón oro', para medir el control, además, es conocido que la correlación entre diferentes pruebas es pobre (3), al

evaluar diferentes dominios del asma, esto hace que en la práctica clínica se utilicen pruebas diferentes, en realidad una combinación de ellas.

En este curso, se analizará la utilidad de la PBD, la determinación de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO) y el esputo inducido en el seguimiento de pacientes diagnosticados de asma, probablemente las pruebas que suscitan mayor controversia.

PBD.

Quizás sea la más discutida, respecto a su utilidad en el seguimiento de pacientes que siguen un tratamiento regular, sobre todo cuando se usan broncodilatadores. Para el diagnóstico evidentemente, tiene que retirarse el tratamiento previamente, pero como valoración del control, debería realizarse con el tratamiento que esté usando. Aunque no todos los expertos están de acuerdo y existen pocos estudios bien diseñados para aclararlo.

En la práctica clínica no es infrecuente encontrar pacientes con buen control sintomático y PBD positiva, lo que sugiere mal control, probablemente en el dominio de riesgo futuro. Podría ser un predictor de exacerbaciones (4) o de respuesta al tratamiento de mantenimiento (5,6) o incluso un marcador de riesgo de mortalidad (7), por lo que muestran diferentes estudios.

FeNO. La determinación de la FeNO es una prueba no invasiva, fácil de realizar, con resultados inmediatos y relativamente barata. Su utilidad como prueba diagnóstica complementaria es recomendada en la mayoría de las guías de práctica clínica.

Algunos estudios muestran que los valores de FeNO pueden predecir la respuesta del tratamiento con GCI (8). Una FeNO persistentemente elevada a pesar de tratamiento con GCI probablemente sea un marcador de mal control y de riesgo elevado de exacerbaciones, pudiendo indicar mala adhesión terapéutica o la necesidad de incrementar las dosis de GCI. (9-11)

En el asma grave, es donde existe mayor evidencia de su utilidad. El aumento de dosis de GCI en pacientes con asma grave y FeNO alto disminuye el número de exacerbaciones. (11)

La FeNO tiene relación con varias citoquinas T2, en particular con la IL-13. El Dupilumab, es el único biológico con capacidad para modificar el nivel de FeNO. En pacientes con eosinófilos en sangre y FeNo elevados responden mejor al dupilumab. Una FeNO alta, independientemente del nivel de eosinófilos, se asocia a mejor respuesta. (12)

Espujo inducido. El análisis del espujo para medir el porcentaje de eosinófilos constituye una medida directa de la inflamación de la vía aérea. El ajuste del tratamiento, basado en la eosinofilia de espujo demostró reducir las exacerbaciones, sin aumentar la dosis de los GCI, comparado con el ajuste por síntomas y espirometría, al menos en población adulta. (13,14)

Probablemente sea el biomarcador más útil en asma T2, el problema es que requiere mucho tiempo, los resultados no son inmediatos y está disponible en pocos hospitales.

Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2022. Acceso 31 agosto 2022. <https://www.gemasma.com>
2. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224.
3. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink E J M, Bel EH, Sterk PJ External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *. Thorax* 2015;70:115–120.

4. Ferrer Galván M, Javier Alvarez Gutiérrez F, Romero Falcón A, Romero Romero B, Sáez A, Medina Gallardo JF. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? *Respir Med.* 2017;126:26-31.
5. Fernandes AL, Amorim MM, Caetano LB, Dracoulakis S, Araruna AA, Faresin SM, Santoro IL. Bronchodilator response as a hallmark of uncontrolled asthma: a randomised clinical trial. *J Asthma.* 2014;51:405-10.
6. Heffler E, Crimi C, Campisi R, Sichili S, Nicolosi G, Porto M, Intravaia R, Sberna ME, Liuzzo MT, Crimi N. Bronchodilator response as a marker of poor asthma control. *Respir Med.* 2016;112:45-50.
7. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:10–15
8. Schneider A, Brunn B, Hapfelmeier A, Schultz K, Kellerer C, Jörres RA. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2022;50:101533.
9. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Kimura H, Goudarzi H, Nakamaru Y, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Ito YM, Wenzel SE, Nishimura M; Hi-CARAT investigators Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:11371146.
10. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2.
11. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1102-8.

12. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-96.
13. . Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715–21.
14. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD005603. DOI: 10.1002/14651858.CD005603.pub3.

Tema 6. Utilidad de la prueba broncodilatadora, FeNO y esputo inducido en el paciente con asma ya diagnosticado

Autor: Carlos Melero Moreno

Instituto de investigación Sanitaria. Hospital de la Princesa. Madrid

El objetivo final del tratamiento del asma, una vez diagnosticado, es lograr un control completo (o casi completo) de la enfermedad. Las guías de práctica clínica (GPC) internacionales para el cuidado y manejo del asma comparten un mensaje común^{1,2 3}, controlar el asma con la dosis efectiva más baja de medicamento (generalmente referido a la cantidad de terapia antiinflamatoria de mantenimiento). Además, las GPC plantean un tratamiento escalonado, adecuándose al nivel de control, con el objetivo de reducir la cantidad de terapia para el asma una vez que se haya logrado el control de la enfermedad. Sin embargo, aunque se han validado herramientas factibles para medir el control clínico del asma, la mayoría de ellas, de manera aislada o en su conjunto, proporcionan información parcial sobre el control clínico de la enfermedad situando al clínico en la incertidumbre de la práctica clínica ante la situación del seguimiento y control del paciente asmático.

El asma es una enfermedad inflamatoria heterogénea con aspectos diferenciales, en su inicio, curso y respuesta al tratamiento, que engloba diferentes subtipos de enfermedad (**Fenotipos**) y diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes (**Endotipos**), donde intervienen múltiples mediadores lo que dificulta disponer de un único biomarcador que cumpla con todos los aspectos y criterios del “excelente biomarcador”^{4,5} que pueda utilizarse para el diagnóstico, seguimiento, pronóstico y evolución de la enfermedad, motivo por el que la evolución hacia la medicina más personalizada se dirige hacia un conjunto de biomarcadores, que estén implicados en el diagnóstico, gravedad, pronóstico y evolución de la enfermedad asmática.

Los biomarcadores inflamatorios del asma se pueden muestrear en diferentes compartimentos del cuerpo, incluidos el tracto respiratorio superior e inferior, la saliva, la orina y la sangre periférica (SP)^{6,7,8}. Sin embargo, la primera pregunta es si todos estos compartimentos dan información comparable sobre los mecanismos subyacentes del asma. Este no es el caso, como lo demuestran los estudios comparativos de U-BIOPRED sobre perfiles de expresión génica en esputo, biopsias bronquiales, cepillados bronquiales y cepillados nasales^{7, 9}; por lo tanto, cualquier biomarcador debe considerarse como un representante del sitio de muestreo en particular.

Desde una visión general los biomarcadores en el asma, algunos son invasivos, con diferentes peculiaridades, semi invasivos y no invasivos, lo que determina que los invasivos biopsia bronquial (BB) y lavado bronquioloalveolar (BAL), tengan una utilidad limitada en la práctica clínica habitual o se determinen solo en condiciones especiales, los considerados como semi invasivos esputo

inducido (EI), pueden tener añadido para su uso limitaciones técnicas y estar disponible solo en centros especializados, y los no invasivos determinación del óxido nítrico espirado (FeNO) y eosinofilia en sangre periférica (SP), en general tienen limitaciones en su especificidad y además pueden tener diferentes puntos de corte^{10,11}.

En la propuesta planteada, parece más oportuno desde el punto de vista clínico, valorar que aporta cada una de las variables solicitadas [EI, prueba broncodilatadora (PBD) y determinación de FeNO] y comprobar que aporta cada una de ellas, con relación a otras variables relevantes en el control y seguimiento del asma, pero sin entrar en la disyuntiva de valorar la suma conjunta de biomarcadores, pero siempre con la consideración de que en el asma dada su heterogeneidad se precise cada vez más de un conjunto de todos ellos para considerar el tratamiento más adecuado dentro del contexto clínico.

Las GPC plean ajustar o decidir el tratamiento en relación a una evaluación del control, medida que se puede obtener mediante los síntomas, por herramientas validadas (ACT o ACQ), a los que se añade la función pulmonar como medición de control y riesgo futuro, la respuesta broncodilatadora (RBD), la hiperrespuesta bronquial (HRB), y diversos biomarcadores como el FeNO y el EI, pero en el sentido más estricto, deberíamos hablar de control ante la ausencia de inflamación en la vía aérea y la atenuación de la HRB, las dos características principales implicadas en el asma.

Para hacer este recorrido por los 3 marcadores que nos han propuesto, he seleccionado los trabajos de referencia más apropiados, a mi juicio, de los que en este resumen solo serán comentados los más relevantes, desde el posicionamiento clínico en la práctica clínica habitual para la toma de decisiones.

1.La RBD como marcador de control del asma

La PBD proporciona ayuda objetiva sobre el diagnóstico, pero la RBD no ha sido evaluada específicamente para medir el control del asma; si bien es un factor predictor independiente para la buena respuesta a los ICS, y ha sido utilizada para demostrar la presencia de inflamación de la vía aérea, sin otros síntomas de asma¹². Además, de ser un predictor de una pérdida de función pulmonar acelerada¹³. De este modo la evaluación de la RBD en el control y seguimiento del paciente asmático, deberían relacionarse con el tratamiento, los parámetros espirométricos, la HRB y el riesgo de exacerbaciones.

Dos trabajos para esta ocasión han sido seleccionados. El estudio de Fernandes y colaboradores¹⁴, donde se evalúa el efecto de los corticoides orales (COS) en el tratamiento de pacientes asmáticos controlados según ACQ5, en tratamiento con ICS+LABA (400 µg BD-12 µg formoterol) dos veces al día (escalón terapéutico 4 de la GINA), con al menos 3 meses de tratamiento, y RBD positiva. Se trata de un ECA, doble ciego, con aleatorización por tabla de randomización 1:1 para recibir 40 mg/día de prednisona o placebo durante 2 semanas. Se reclutaron 162 pacientes. Concluyen el estudio 70 pacientes. Los resultados constataron una RBD positiva estadísticamente significativa en el brazo intervención respecto al grupo placebo (62% vs 12%; p <0.001), resaltando que los pacientes del grupo intervención que mostraron una RBD positiva, tenían

una RBD mayor en la visita basal que aquellos que no presentaron positividad tras la intervención. Además, los pacientes del grupo intervención presentaron una mejoría significativa en el FEV1 en la primera visita, que paso a ser clínicamente insignificante tras el tratamiento con OCS en la segunda visita. Además, los eosinófilos en EI también indicaron una respuesta al tratamiento, ya que el grupo intervención presentó una reducción significativa de eosinófilos en el EI asociada a una mejoría funcional.

Para una mayor consolidación de la RBD como un marcador de control del asma sería necesario evaluar a la RBD en pacientes asmáticos en tratamiento y seguimiento según lo indicado por las GPC. El control se evalúa por la ausencia de síntomas, cuestionarios, la ausencia de visitas a urgencias, una función pulmonar normal y la ausencia de limitaciones en la vida activa. Sin embargo, la relación entre síntomas y función pulmonar es incierta, máxime cuando se trata de sujetos con dificultades en alcanzar el control del asma¹⁵. Además, es común encontrar pacientes con pobre control desde el punto de vista subjetivo con función pulmonar normal. El trabajo de Heffler y colaboradores¹⁶ nos permite abordar esta situación, donde se evalúa la relación entre el control del asma según ACT y la RBD en pacientes asmáticos en regular tratamiento según las GPC. Los pacientes no interrumpen la medicación para realizar la prueba broncodilatadora salvo los agonistas beta 2 de acción corta 12 horas antes. Son reclutados 246 pacientes. Los resultados muestran según clasificación GINA □ 189 pacientes (76,8%) leves, 45 (18,3%) moderados y 12 (4,9%) graves□, con mayor porcentaje de pacientes incontrolados en el asma grave; una prevalencia significativamente mayor de RBD positiva entre los pacientes incontrolados, y una correlación positiva entre los valores del ACT y el porcentaje postbroncodilatador del FEV1 ($R^2=0.083$; $p<0.001$). Los pacientes con RBD positiva tienen significativamente un menor porcentaje del FEV1 predicho ($78.2 \pm 16.4\%$ vs $95.7 \pm 16.5\%$; $p < 0.001$), mayor porcentaje de pacientes con ACT < de 20 (pacientes incontrolados) y un menor porcentaje de pacientes con espirometrías dentro del rango de referencia. Además, los datos se confirman cuando se comparan los pacientes con RBD+ frente a RBD- con relación a la presencia de obstrucción basal o espirometría dentro de los valores de referencia, comprobándose que ambos grupos obstructivos y normales presentaron un ACT significativamente menor aquellos con RBD positiva. Todos estos datos muestran que el grado de RBD en términos de respuesta del FEV1, correlacionan con un pobre control definido por ACT, confirmándose en pacientes con obstrucción o espirometría normal en el momento de la evaluación. La medición de la RBD dentro de un regular tratamiento puede ser considerada determinante de pérdida de control, incremento del riesgo futuro y para valorar la necesidad de un incremento en el escalón terapéutico. Además, de considerar que cada variable aporta aspectos diferentes sobre el control.

2.La determinación de FeNO como biomarcador en el seguimiento del paciente asmático. Cada vez hay más pruebas de que el NO desempeña un papel preferencial en modular la inflamación de tipo 2 (T2) en el asma, estimándose que eliminando los efectos supresores de los corticoides sobre los

biomarcadores T2, se pueda estimar que todos los pacientes con asma tendrán un elemento de tipo T2 de la enfermedad¹⁷. En comparación con otros biomarcadores T2, como el recuento de eosinófilos en SP, el EI o la perióstina sérica, FeNO tiene algunas ventajas notables, incluida su naturaleza no invasiva, su fácil repetibilidad y la posibilidad de realizarse incluso en pacientes con obstrucción grave de las vías respiratorias. Las citoquinas de tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13), desempeñan un papel importante en el asma T2 (fenotipos). Estas citoquinas se producen tanto en respuesta al sistema innato como a respuesta del sistema adaptativo, lo que hace, que en general el asma T2, se asocie con un aumento de la infiltración eosinofílica, un aumento de la inmunoglobulina E y niveles elevados de NO¹⁸. Sin embargo, FeNO no debe considerarse un sustituto de la eosinofilia en EI, y con ello de inflamación de la vía aérea, si no como un marcador paralelo que a veces se asocia con eosinofilia, aunque no siempre.

El NO se considera como un indicador de la inflamación T2, un útil predictor de la respuesta a los ICS; además de poder considerarse en la falta de adhesión terapéutica, en el riesgo de exacerbaciones, como herramienta diagnóstica en pacientes libres de tratamiento con ICS y como marcador de respuesta a determinados tratamientos biológicos. De todos estos aspectos, para este resumen, solo se comentarán, su relación con la inflamación y su utilidad en determinar la falta o pobre adhesión terapéutica.

2.1. Asociación entre FeNO y las medidas de inflamación de la vía aérea.

La medición del número de eosinófilos en la biopsia bronquial y en el EI se consideran el Gold estándar para identificar la inflamación subyacente de las vías respiratorias T2. Sin embargo, la primera es una prueba invasiva, no siempre realizable, y el EI precisa de una alta disponibilidad técnica y solo se encuentra en centros muy especializados. Por otra parte, existe la incertidumbre de que los diferentes biomarcadores pueden variar dependiendo del fenotipo. El trabajo de Westerhof y colaboradores¹⁹ permite analizar esta situación en particular, al comparar la precisión diagnóstica de los diferentes biomarcadores para identificar eosinofilia en EI $\geq 3\%$ en diferentes fenotipos de asma, donde el FeNO podría agregar una dimensión adicional. Se analizaron los niveles de eosinófilos en SP y EI, FeNO e IgE de 336 pacientes (571 reclutados), procedentes de tres ensayos clínicos observacionales prospectivos y reclutados en cinco servicios ambulatorios de neumología. Se calcularon las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor (AUC) para detectar eosinofilia en el esputo y se compararon entre pacientes con asma grave y leve, obesos y no obesos, atópicos y no atópicos y exfumadores y no fumadores. El análisis de los datos mostró una correlación significativa entre los tres marcadores ($\rho = 0.58$ para FeNO, $\rho = 0.61$ para SP, $\rho = 0.38$ para IgE) con el EI. Además, se constató un área bajo la curva (AUC) de 0,83 (IC 95% 0,78-0,87) para eosinófilos en SP, 0,82 (0,77-0,87) para FeNO y 0,69 (0,63-0,75) para IgE total, resultados muy similares para eosinofilia en SP y FeNO, y con valores parecidos entre los diferentes fenotipos. La precisión diagnóstica de cada uno de los biomarcadores para determinar la probabilidad de eosinófilos en el EI con los umbrales

prefijados, y los modelos de regresión logística multivariante utilizados mostraron que FeNO tiene una precisión diagnóstica muy similar a la eosinofilia en SP, y que la unión de ambos aumenta la precisión diagnóstica de manera significativa y es mayor que ambos por separado; si bien IgE fue menos precisa en pacientes atópicos y obesos que en pacientes no atópicos y no obesos. Con los umbrales prefijados el modelo se puede utilizar en más del 50% de los pacientes. Estos resultados sugieren que FeNO y eosinófilos en SP pueden ser usados para confirmar o excluir eosinofilia en el EI en más de la mitad de los pacientes adultos con asma con alta certeza diagnóstica independientemente del fenotipo.

2.2. La determinación del FeNO y la adhesión terapéutica.

La falta o pobre adhesión terapéutica a los ICS es un factor importante que contribuye al control deficiente del asma, pero es difícil de determinar. El trabajo de McNichol y colaboradores²⁰ es el elegido para identificar el incumplimiento terapéutico, utilizando la supresión fraccional del FeNO, después de un tratamiento directamente observado con ICS (DOICS). En un primer periodo, pacientes con FeNO elevado (>45 ppb) fueron reclutados como adherentes (si recogida del fármaco > 80%) o no adherentes (recogida del fármaco 50%). Recibieron 7 días de DOICS (budesónida 1.600 µg) y se desarrolló una prueba de incumplimiento basada en cambios en el FeNO. Los nueve sujetos no adherentes en comparación con los 13 adherentes tuvieron una mayor reducción en FeNO [47±21 % vs 79±26 %; p < 0,003], que se identificó como prueba de FeNO para la no adherencia (UAC = 0,86; IC 95%: 0,68–1,00). La prueba fue posteriormente validada prospectivamente entre grupos en 40 sujetos con prueba de OCS y entrevista, confirmándose la validez de la prueba y que la supresión del FeNO después de un tratamiento DOICS proporciona una prueba objetiva para distinguir a los pacientes adherentes de los no adherentes a los ICS.

3. El EI en el seguimiento del paciente asmático.

El EI es considerado el Gold estándar del componente inflamatorio de la vía aérea en el asma, a pesar de las discrepancias existentes entre los patrones de células no escamosas entre adultos y niños²¹, y es considerado como semi invasivo. El enfoque principal es la presencia o ausencia de eosinófilos, si bien una proporción de pacientes asmáticos, tienen un porcentaje similar de eosinófilos en el EI al de los sujetos normales^{22, 23}. En el aspecto diferencial dicotómico con un punto de corte en el 2%²⁴⁻²⁶, su presencia en el EI tiene una relación inversa con la función pulmonar (obstrucción al flujo aéreo e HRB) en un modelo multivariante controlado por edad, sexo, etnicidad y dosis de ICS²², además de mostrar una correlación significativa con la gravedad respecto a los controles²³ y entre pacientes con asma grave y no grave (r = 0,57; P < 0.002), y tener una respuesta terapéutica más sensible a los ICS²⁷. Sin embargo, la eosinofilia en EI no explica por sí sola todos los aspectos de la variabilidad funcional, ni de respuesta terapéutica que se producen en el asma. Meijer y colaboradores²⁸, en un estudio de 2 semanas, aleatorizado a 3 brazos (prednisolona 30 mg/día; FP 2000 µg/día, o FP 500 µg /día), doble ciego, estratificado por edad, dosis previa de CIS, FEV1 como porcentaje del predicho

(FEV1% pred), PBD, HRB, tabaquismo, e IgE, donde se retiran las corticoides 3 semanas antes de aleatorización, se objetiva que los cambios producidos por el tratamiento en relación con los esteroides sobre el FEV1, calidad de vida e HRB, son predichos por sus valores basales. El parámetro predictor mayor es la eosinofilia en SP y después el EI, pero por escaso margen. Además, el EI con un punto de corte $\geq 3\%$ tan solo predice correctamente la respuesta en el 65% de los pacientes. Posiblemente la mayor aportación del EI ha sido la de poder identificar los 4 fenotipos establecidos, permitiendo asociaciones del fenotipo con algún tipo de respuesta farmacológica, principalmente en el asma T2. Sin embargo, esto conviene no verlo de forma taxativa, ya que el componente celular eosinofílico del EI puede aumentar entre horas, después de la exposición con alérgenos, disminuir en respuesta al tratamiento del asma (Corticoides, anticuerpos monoclonales, antileucotrienos, exacerbaciones). En esta línea Hancox y colaboradores²⁹, muestran en dos ensayos clínicos sucesivos que la inestabilidad de la celularidad en el EI permaneció en ambos. En el estudio primero tan solo uno de los ocho participantes con esputo no eosinofílico después del tratamiento con placebo permaneció sin eosinófilos durante todo el estudio; en el segundo todos los participantes tenían al menos una muestra de esputo eosinofílica, a pesar de que todos habían sido no eosinófilos en el momento del reclutamiento. Dado que el asma neutrofílica fue poco común e inconsistente los autores determinan que la clasificación eosinofílica no debe basarse en una sola muestra del EI para determinar una clara respuesta al tratamiento. Los estudios realizados a largo plazo (5 años) son escasos^{30, 31}, muestran estabilidad con relación a la clasificación dicotómica, pero están realizados en diferente espectro de gravedad, y por tanto con dosis diferentes de ICS (altas), lo que puede haber enmascarado y suprimido la variabilidad natural de la celularidad del EI.

Dados estos hechos, según han surgido los avances en el conocimiento del fenómeno inflamatorio del asma, dos propuestas de clasificación fenotípica han sido valoradas, según características clínicas y fisiológicas, incluidos datos demográficos, función pulmonar, medicación, y con la inclusión del recuento de eosinófilos en EI^{32, 33}, con el objetivo de proporcionar avances en la clasificación fisiopatológica, principalmente del asma grave (AG). Aplicando la clasificación de Moore y colaboradores³³ en la cohorte de AG del estudio Pan Europeo BIOAIR, en la que se recogían datos del EI, Kupczyk y colaboradores³⁴, muestran la inestabilidad de los fenotipos en el curso de un año de seguimiento (medidas repetidas), constatando que la asignación cambió en el 23,6% de todos los pacientes con asma, cuando se estableció la agrupación por fenotipos fisiológicos, y en el 42,3% cuando se estratificó por la celularidad del EI ($p = 0,034$); mientras en la cohorte de AG los cambios fueron del 30% y del 48,6% según la clasificación utilizada. La variabilidad de los fenotipos no estuvo influenciada por el cambio en la dosis de corticosteroides orales o inhalados, ni por el número de exacerbaciones³⁴; lo que confirma una menor estabilidad para todos los biomarcadores evaluados (eosinófilos, neutrófilos y FeNO) en contraste con una buena estabilidad de las variables fisiológicas (FEV1), calidad

de vida y control del asma³⁴, y muestra que la mayoría de los pacientes que eran inestables en una estrategia de agrupación se mantenían estables en la otra estrategia de codificación; hallazgos que comprueban que la interpretación por biomarcadores y las variables clínicas/fisiológicas^{35,36} reflejan diferentes procesos que no se puede suponer que se correlacionen, incluso si son variables parcialmente dependientes. Todos los intentos de clasificación fenotípica y asignación por clúster realizados, son transversales, SARP³³, Leicester, UK³⁷, U-BIOPRED³⁸, tienen diferencias en la población examinada y el enfoque computacional, pero que identifican grupos en algún punto coincidente y con superposición, pero donde las diferencias clínicas, fisiológicas e inmunológicas soportan el concepto de un origen biológico común (endotipo) subyacente a estos grupos de enfermedades que serán identificados en un futuro³⁹.

Estudios previos han identificado superposición de biomarcadores en el asma en general y en menor grado en el asma grave donde una variedad de vías celulares está activada. En esta línea Denton y colaboradores⁴⁰, con el objetivo de identificar la expresión de biomarcadores en el AG, utilizando umbrales preespecificados para cada uno de ellos en un primer nivel, para seguidamente utilizar análisis de clúster y posteriormente comparar las características clínicas de estos subgrupos, utilizando el registro ISAR (International Severe Asthma Registry), muestran en 1175 pacientes con biomarcadores válidos (6270 constituyen la cohorte de asma grave), 57% son positivos para eosinófilos en SP, 58% son FeNO positivo y 59% IgE positivo, muestran una gran superposición, y diferentes grados de probabilidad de la positividad para cada uno de ellos cuando el otro es positivo. Además, se identifican 5 clústeres dentro del AG con características clínicas diferenciales, lo que vienen a demostrar una clara superposición de los biomarcadores inflamatorios y que se precisa de un enfoque más integral y no depender de la simple positividad del umbral de biomarcadores para identificar la mejor terapia para los pacientes.

Conclusión:

La heterogeneidad del fenómeno inflamatorio del asma, la inestabilidad de los diferentes fenotipos, la interposición de los diferentes biomarcadores entre los diferentes clústeres, hacen que en la actualidad cada uno de los datos que nos aportan (RBD, FeNO, EI) haya que valorarlo en el contexto clínico, de manera aislada y en su conjunto, tanto en la elección terapéutica como en la toma de decisiones para su ajuste o grado de respuesta. La medicina personalizada se ira produciendo en línea con el avance en los conocimientos de las vías inflamatorias implicadas.

Bibliografía:

1. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588.
2. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021 Dec 31;59(1): 2102730.
3. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2022. Acceso 22 agosto 2022. <https://www.gemasma.com/profesionales>
4. FitzGerald GA. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med*. 2016 Jun 15;8(343):343fs10.
5. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers Endpoints, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2016.
6. Richards LB, Neerincx AH, van Bragt JJMH, Sterk PJ, Bel EHD, Maitland-van der Zee AH. Biomarkers and asthma management: analysis and potential applications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;18(2):96-108.
7. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, De Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, et al. Transcriptomic gene signatures associated with persistent airflow limitation in patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2017 Sep 27;50(3):1602298.
8. Alexis NE. Biomarker sampling of the airways in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Jan;20(1):46-52.
9. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, de Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, et al. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1280-1290.
10. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA, Lammers JW, Maitland-van der Zee AH, Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics*. 2013; 7:199-210.
11. García-Río F, Alcázar-Navarrete B, Castillo-Villegas D, Cilloniz C, García-Ortega A, Leiro-Fernández V, et al. Biological Biomarkers in Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):323-333.
12. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar;109(3):410-8.
13. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. 1999 Oct;14(4):892-6.
14. Fernandes AL, Amorim MM, Caetano LB, Dracoulakis S, Araruna AA, Faresin SM, Santoro IL. Bronchodilator response as a hallmark of

- uncontrolled asthma: a randomised clinical trial. *J Asthma*. 2014 May;51(4):405-10.
15. Aburuz S, McElnay J, Gamble J, Millership J, Heaney L. Relationship between lung function and asthma symptoms in patients with difficult to control asthma. *J Asthma*. 2005 Dec;42(10):859-64.
 16. Heffler E, Crimi C, Campisi R, Sichili S, Nicolosi G, Porto M, Intravaia R, Sberna ME, Liuzzo MT, Crimi N. Bronchodilator response as a marker of poor asthma control. *Respir Med*. 2016 Mar;112:45-50.
 17. Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 30;131(14):1723-1735.
 18. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, Hanania NA, Nair P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017 Feb;47(2):161-175.
 19. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, Weersink EJ, ten Brinke A, Bossuyt PM, Bel EH. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):688-96.
 20. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 1;186(11):1102-8.
 21. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011 Sep;38(3):567-74.
 22. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5):753-8.
 23. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):9-16.
 24. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):475-8.
 25. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1043-9.
 26. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Bianchi A, Michetti G. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1172-4.
 27. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to

- beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006 Mar;129(3):565-72.
28. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koëter GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002 Jul;32(7):1096-103.
 29. Hancox RJ, Cowan DC, Aldridge RE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):461-6.
 30. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. NHLBI Asthma Clinical Research Network. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1470-5.
 31. van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):615-7, 617.e1-2.
 32. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1028-1036.e13.
 33. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, 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 Feb 15;181(4):315-23.
 34. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014 Sep;69(9):1198-204.
 35. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):926-38.
 36. Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373. *Eur Respir J*. 2018 Jul 27;52(1):1352020.
 37. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218-224.
 38. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1797-1807.

39. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):1-12.
40. Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2680-2688.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.059. Epub 2021 Mar 18. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):4182. PMID: 33744476.

Tema 7. ¿Aporta algo la broncoscopia en el manejo del asma?

Dr Juan Luis García Rivero
Hospital Valdecilla

En 1907, Nowotny observó broncoscópicamente un caso de asma bronquial, realizando aplicaciones directamente en la mucosa con resultados aparentemente favorables (1). A principios de 1970, Reynolds y Newball fueron los primeros en reportar su experiencia con un fibrobroncoscopio realizando lavado broncoalveolar (BAL) con el fin de obtener células y secreciones humanas respiratorias de voluntarios sanos para su análisis *in vitro*. Sin embargo no fue hasta una década más tarde cuando esta técnica se empleó en pacientes con asma (2).

Estudios de BAL en asma han revelado un aumento en el número y en la activación de células inflamatorias, así como mayores niveles de mediadores de la inflamación, comparado con sujetos sin asma. Los sujetos con asma mostraban incrementos en el número de eosinófilos en el BAL, incluso cuando la enfermedad era leve y estable (3, 4). La mayor gravedad del asma se asocia con un incremento en el número y en la activación de los eosinófilos en la vía aérea (4). Sin embargo, la correlación entre la cifra de eosinófilos y la hiperreactividad bronquial es a menudo difícil de demostrar. Asimismo también existe evidencia de que pacientes con asma grave pueden tener inflamación neutrofílica de la vía aérea (5).

El BAL también ha servido para detectar algunos mediadores y citocinas en pacientes con asma, así como para evaluar los efectos de diferentes terapias (corticosteroides, teofilinas, beta-agonistas, antagonistas de leucotrienos, etc.) en diversos parámetros de la inflamación. Estos estudios han ayudado a entender mejor los mecanismos que subyacen a la fisiopatología de esta enfermedad, así como a conocer el papel de algunos mediadores en el asma (por ejemplo los leucotrienos).

Por su parte, la biopsia bronquial proporciona información valiosa sobre la morfología de las vías respiratorias de los sujetos con asma, lo que permite un estudio detallado del epitelio, la membrana basal y la submucosa(6). De esta

manera hemos conocido el aumento del depósito de colágeno dentro de la capa reticular de la membrana basal (6).

La evaluación broncoscópica de la vía aérea superior e inferior puede proporcionar una importante información sobre la caracterización del asma refractario, que ayude a individualizar las diferentes terapias, con el objetivo de mejorar el control y la función pulmonar del asma de difícil control (7). Así con la fibrobroncoscopia podemos identificar fenotipos específicos de asma: reflujo laringofaríngeo con aspiración silente, infección bacteriana subaguda, eosinofilia tisular; una combinación de dos o tres de estas; o bien no específica. Identificando estos fenotipos y tratándolos de manera personalizada podremos mejorar el control de los sujetos con asma (8).

La fibrobroncoscopia en sujetos con asma grave en general es bien tolerada. Son raras las exacerbaciones de asma, y la reducción de la función pulmonar tras el procedimiento es similar a la de los sujetos con asma no grave. La monitorización del pico flujo durante más de dos semanas tras una fibrobroncoscopia con biopsia bronquial no ha mostrado efectos sobre el control del asma (9-11).

La Guía GEMA en su versión 5.2 (12) hace referencia a la fibrobroncoscopia en el diagnóstico diferencial, tanto de la obstrucción bronquial, como de las eosinofiliias pulmonares (Tabla 7.2)

Mención aparte merece la introducción de técnicas más novedosas como la termoplastia bronquial. Se trata de un procedimiento realizado bajo anestesia general o sedación consciente que administra energía térmica controlada a la pared de las vías respiratorias durante una serie de procedimientos de broncoscopia, lo que resulta en una reducción prolongada de la masa del músculo liso de las vías respiratorias con el objetivo de mejorar la broncoconstricción en el asma(13).

La Iniciativa Global para el Asma de 2020 (14) especifican que la termoplastia bronquial es una posible opción de tratamiento en el Paso 5 en algunos países para pacientes adultos cuyo asma sigue sin controlarse a pesar de la optimización de la terapia del asma y la derivación a un centro especializado en

asma grave (Evidencia B), y debe realizarse en adultos con asma grave solo en el contexto de un registro sistemático independiente aprobado por la Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board) o en el contexto de un estudio clínico.

Por tanto, parece claro el papel que ha tenido la fibrobroncoscopia en la investigación y en el avance del conocimiento de la fisiopatología del asma. Sin embargo a día de hoy existe debate sobre su utilidad en el abordaje del paciente con asma, como así lo reflejan las principales guías de práctica clínica.

1. CLERF LH. BRONCHOSCOPY AS AN AID IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA. *Journal of the American Medical Association*. 1927;89(11):872-5. 2.
2. JARJOUR NN, PETERS SP, DJUKANOVIĆ R, CALHOUN WJ. Investigative Use of Bronchoscopy in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(3):692-7.
3. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *The American review of respiratory disease*. 1988;137(1):62-9.
4. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *The New England journal of medicine*. 1990;323(15):1033-9.
5. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):737-43.
6. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, Montefort S, Djukanovic R, Mueller R, et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1994;10(5):471-80.

7. Good JT, Kolakowski CA, Groshong SD, Murphy JR, Martin RJ. Refractory Asthma: Importance of Bronchoscopy to Identify Phenotypes and Direct Therapy. *Chest*. 2012;141(3):599-606.
8. Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JTJ. Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(1):42-8.
9. Moore WC, Evans MD, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, et al. Safety of investigative bronchoscopy in the Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):328-36.e3.
10. Elston WJ. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *European Respiratory Journal*. 2004;24(3):375-7.
11. Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, Kay AB, Durham SR. Safety of fibreoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect on asthma control over two weeks. *Thorax*. 1996;51(7):664-9.
12. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2. Disponible en www.gemasma.com. 2022.
13. Perotin JM, Dewolf M, Launois C, Dormoy V, Deslee G. Bronchoscopic management of asthma, COPD and emphysema. *European Respiratory Review*. 2021;30(159):200029.
14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. www.ginasthma.org. 2022.

Tema 8. ¿Qué son dosis altas y dosis moderadas de corticoides inhalados?

Luis Pérez de Llano. Servicio de Neumología. EOXI Lugo, Monforte, Cervo.

1. **La receta terapéutica expresada en las Guías.** En la última versión de las guías internacionales GEMA y GINA (1,2), diferencias aparte, se mantiene el enfoque de aumentar progresivamente la dosis de corticoides inhalados (CI) para alcanzar el control. El problema de esta estrategia es que puede llevar a un tratamiento con dosis excesivas de CI con los consiguientes efectos adversos. Más aún si se tiene en cuenta que la mayor parte de los efectos clínicos se logran con dosis bajas en la mayoría de los pacientes (3).



Tabla 3.3. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados¹

	Dosis baja (mg/día)	Dosis media (mg/día)	Dosis alta (mg/día)
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina*	100-200	201-400	>400
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona dipropionato	100-250	251-500	501-1000
Fluticasona furato	-	92	184
Mometasona furato	100-200	201-400	401-800

*Beclometasona dipropionato de partículas extrafinas

Adaptado de GEMA 5.1 2021.¹

Tabla 3.3. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados²

Corticoide inhalado	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Beclometasona dipropionato (pMDI, standard particle, HFA)	200-400	> 500-1.000	> 1.000
Beclometasona dipropionato (pMDI, partícula extrafina, HFA)	200-500	> 200-400	> 400
Budesónida (DPI)	100-200	> 400-800	> 800
Ciclesonida (pMDI, standard particle, HFA)	80-160	> 160-320	> 320
Fluticasona furato (DPI)	100		200
Fluticasona propionato (pMDI, standard particle, HFA)	100-250	> 250-500	> 500
Mometasona furato (DPI)	200		400
Mometasona furato (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		> 400

adaptado de GINA, 2021.²

Un hecho que no se contempla en la escalera terapéutica es que los CIs son farmacológicamente diferentes. Estas tablas de equivalencia son polémicas porque tienen poca base científica y la mayoría de los clínicos las interpretan en base a las dosis comercializadas de un producto, que no necesariamente se ajustan a las categorías de las tablas.

Se podría catalogar la dosis de los CIs como media, baja o alta de acuerdo con la curva de dosisrespuesta para cada uno de ellos (habitualmente se usa la capacidad

broncoprotectora) o bien como la curva a la que aparecen los efectos adversos (el que se mide habitualmente es la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal). La incidencia de supresión suprarrenal se ha cifrado en un 18,5% para dosis altas de CIs y en un 1,5% para dosis bajas (4). Otros efectos adversos aparecen a largo plazo y son, por lo tanto, difícilmente medibles.

Sin embargo, estas tablas no están construidas en base a estos datos. La propia GINA reconoce que la denominación “dosis altas” es arbitraria pero que para la mayoría de los CIs es la dosis que se asocia con mayor riesgo de efectos adversos. Si esto es así, ¿para qué es necesario diferenciar dosis baja e intermedia? La propia GINA reconoce que esta tabla no se puede ver como una tabla de equivalencia. ¿Y por qué entonces hay tanto empeño en mantener esta clasificación de los ICS? En mi opinión, es necesaria porque, de no existir, el planteamiento de la “escalera terapéutica” no tendría cimientos para sustentarse.

2. Algunos conceptos farmacológicos esenciales sobre los CIs.

Los determinantes de la acción de los CIs, tanto en cuanto a los efectos clínicos como a los efectos sistémicos: dosis, potencia, lipofilia, unión a proteínas, biodisponibilidad sistémica, metabolismo hepático, eliminación y dispositivo utilizado. El problema a la hora de “evaluar” un CI es que no es suficiente con considerar uno de estos aspectos por separado, sino que se deben tener en cuenta todos ellos al mismo tiempo, algo que es realmente complicado, por no decir imposible.

La afinidad es la tenacidad con la que un CI se une al receptor corticoideo. No es lo mismo que eficacia, ya que ésta es la capacidad de un CI para producir un efecto clínico, y depende de otros factores además de la afinidad (por ejemplo, la densidad de receptores y el tipo de efecto clínico estudiado: función pulmonar, HRB, etc). Se acepta que la afinidad de un CI refleja la potencia de éste. Cuanto mayor es la afinidad, mayor es la potencia. Los CIs tienen diferente potencia, siendo los que más poseen (por orden): furoato de fluticasona, mometasona y propionato de fluticasona. La duración de la acción del CI tiene que ver con el tiempo en que éste permanece unido a su receptor. Esto determinará que el fármaco pueda ser dado una o dos veces al día, pero no tiene que ver directamente con la eficacia ni tampoco con la potencia. El factor que más influyen en la permanencia de la unión es la lipofilia del CI. Un CI debe ser lo suficientemente hidrosoluble para evitar ser eliminado por el transporte mucociliar en una primera fase, pero si es excesivamente hidrosoluble, pasará rápidamente a la circulación, no llevará a cabo sus efectos clínicos y sí los indeseables. La

liposolubilidad facilita la absorción pulmonar y la llegada del CI a la célula diana y, además, determina el tiempo de retención pulmonar, que será decisivo para la duración del efecto farmacológico. El CI con mayor lipofilia es el furoato de fluticasona, algo que se asocia a su potencia y duración de acción, pero quizás también al riesgo aumentado de neumonía en pacientes con EPOC. Una vez llegado el CI a la circulación general, la lipofilia favorece el acúmulo del fármaco en otros tejidos, con potenciales efectos indeseados.

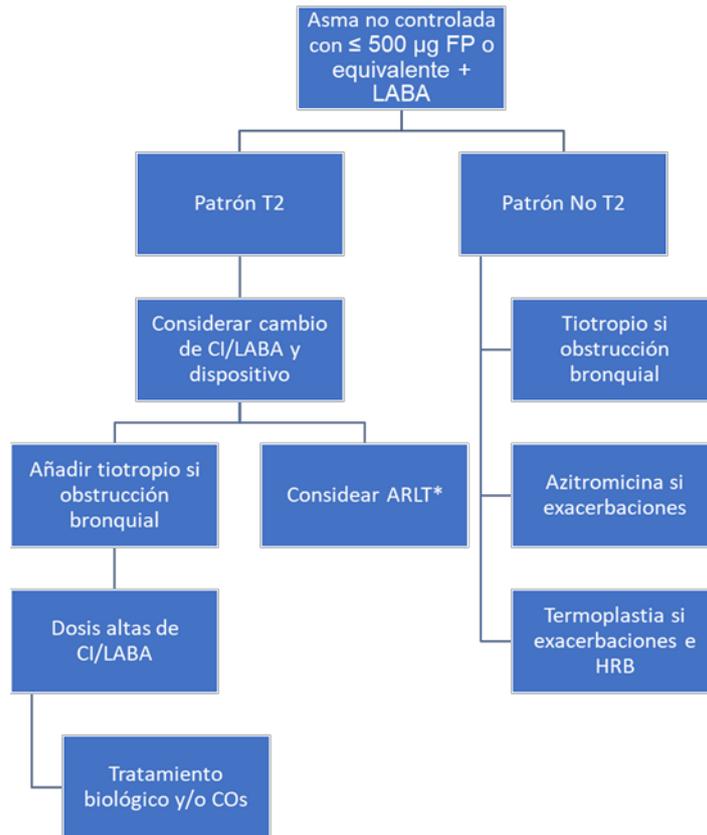
La biodisponibilidad oral depende de la cantidad de fármaco que se queda en la cavidad oral y es absorbida en el torrente sanguíneo y del metabolismo hepático de primer paso. La fracción que alcanza el pulmón es absorbida por las arterias bronquiales y pulmonares y un cuarto del gasto cardiaco sufre el metabolismo de primer paso. Cuanto menor es la biodisponibilidad de un CI, menos riesgo de efectos adversos. La biodisponibilidad para la beclometasona es 41%, para la budesónida es 11%, y mometasona, furoato y propionato de fluticasona no alcanzan el 1%.

El índice terapéutico (IT) constituye una medida del margen de seguridad de un medicamento. Se expresa numéricamente como una relación entre la dosis del medicamento que causa la muerte (dosis letal o DL) o un efecto nocivo en una proporción "x" de la muestra y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado (dosis efectiva o DE) en la misma o mayor proporción "y" de la muestra. El problema está en elegir qué variables se usan para medir la efectividad y los efectos adversos. Normalmente se usan "broncoprotección" y "efecto sobre la función adrenal", lo que puede ser discutible. Cuanto mayor es el IT, mejor es el perfil eficacia/seguridad de un CI. El IT varía sensiblemente entre los diferentes CIs, y es mayor para el furoato de fluticasona que para el propionato y la budesónida (5).

3. ¿Cómo se puede optimizar el tratamiento con CIs?

Una estrategia de optimización es llevar a cabo el desescalado o "step-down", algo que en la práctica clínica se hace con poca frecuencia (apenas en un 6% de los asmáticos a pesar de que un gran porcentaje de ellos -60%- habían alcanzado el control en el estudio de Bloom y cols) (6). Existen reglas predictivas para estimar el riesgo de hacer la desescalada, pero también se utilizan escasamente (7).

Otra opción es reconsiderar la toma de decisiones terapéuticas teniendo en cuenta que los CIs son fármacos diferentes y que no todos los pacientes se benefician de la escalada de dosis (8).



Bibliografía.

1. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1dbh_zh-V_aSVm_0bl1Gco0ISQ4w9j1xn/view. Acceso el 2 de septiembre del 2022.
2. Global Initiative for Asthma. GINA. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Acceso el 2 de septiembre del 2022.
3. Beasley R, Harper J, Bird G, Majiers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled

Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 15;199(12):1471-1477. doi: 10.1164/rccm.201810-1868CI.

4. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2171-80. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
5. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Feb;87(2):483-493. doi: 10.1111/bcp.14406.
6. Bloom CL, Quint J. *Eur Respir J* 2019; 54 (Suppl 63): PA2569.
7. Pérez de Llano L, García-Rivero JL, Urrutia I, Martínez-Moragón E, Ramos J, Cebollero P, et al. A Simple Score for Future Risk Prediction in Patients with Controlled Asthma Who Undergo a Guidelines-Based Step-Down Strategy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr;7(4):1214-1221.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.017.
8. Pérez de Llano L, Dacal Rivas D, Blanco Cid N, Martín Robles I. Phenotype-Guided Asthma Therapy: An Alternative Approach to Guidelines. *J Asthma Allergy.* 2021 Mar 12;14:207-217. doi: 10.2147/JAA.S266999.

Tema 9. Todo lo que hay que saber sobre los eosinófilos

Victoria del Pozo PhD

Departamento de Inmunología. IIS-Fundación Jiménez Díaz E-mail:
vpozo@fjd.es

Introducción

Los eosinófilos son un tipo de glóbulos blancos que, por lo general se caracterizan por tener un núcleo segmentado bilobulado. Estas células, en condiciones homeostáticas, constituyen el 1-5 % del total de los leucocitos circulantes, aunque esta proporción se ve aumentada en procesos patológicos.

Los eosinófilos se desarrollan mayoritariamente en la médula ósea. En individuos sanos, el compromiso del linaje de estas células está regulado de forma estricta por la interacción ordenada de diversos factores de transcripción (GATA-1, GATA-2, PU.1, C/EBP, etc), citocinas (IL-5, IL-3 y GM-CSF), eotaxinas, alarminas (TSLP, IL-25 y IL-33) y micro ARNs. De todos estos factores la IL-5 es la citocina con mayor especificidad en relación con el desarrollo y maduración de los eosinófilos.

Estructuralmente, los eosinófilos se caracterizan por la presencia de gránulos secretores intracelulares específicos o secundarios que contienen, principalmente, proteínas básicas (MBP [en el núcleo del gránulo], ECP, EPO y EDN [en la matriz del gránulo]). El contenido de estos gránulos se libera al exterior de la célula mediante procesos como la exocitosis, la desgranulación fragmentada o por etapas y la desintegración necrótica de la célula o citólisis, por la que se produce la liberación de material genético.

Los eosinófilos son células multifuncionales que están implicadas en múltiples procesos y que, por tanto, pueden interactuar con distintos tipos de células, para ello los eosinófilos disponen de una amplia gama de moléculas de superficie y receptores. Junto a la de los basófilos, la activación de los eosinófilos se traduce

en la producción de IL-25, citocina que promueve la polarización hacia células Th2.

Inflamación T2

La presencia de un número elevado de eosinófilos se asocia a inflamación T2 o respuesta inmunitaria de tipo 2. Esta respuesta protege frente a helmintos y alérgenos mediante la activación de los linfocitos Th2 y las células ILC2s. Se caracteriza por la acumulación de eosinófilos en sangre y en tejido, la producción de IgE y la activación de los mastocitos.

La inflamación T2 se inicia por la activación de las células epiteliales que secretarán TSLP, IL-25 e IL-33. Estas alarminas promueven la diferenciación hacia linfocitos Th2, la activación de ILC2s, que producirán citocinas de tipo 2 y el reclutamiento de eosinófilos, basófilos, mastocitos

Los linfocitos Th2 y las células ILC2s secretan citocinas de tipo 2, entre las que se encuentran la IL-5, la IL-4, la IL-9 y la IL-13. La IL-5 participa en la maduración, la migración y la supervivencia de los eosinófilos. La IL-4 activa a las células B, lo que aumenta la producción de IgE. La IL-9 es clave para la activación de los mastocitos, mientras que la IL-13 participa en la remodelación de las vías respiratorias.

La desregulación de los eosinófilos en la inflamación T2 se asocia con diversas y variadas enfermedades entre las que se encuentran el asma, la dermatitis atópica, la esofagitis eosinofílica o la rinosinusitis crónica con poliposis nasal. El desarrollo de nuevos fármacos biológicos, como los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a las citocinas de tipo 2, ha permitido mejorar los tratamientos de estos pacientes a través del control de la inflamación eosinofílica.

Heterogeneidad funcional y fenotípica. Funciones de los eosinófilos.

Una de las grandes controversias que existen respecto a los eosinófilos es si los eosinófilos que realizan funciones muchas veces antagónicas ya que actúan como reguladores de la homeostasis y en otras ocasiones produciendo patología son los mismos con una gran plasticidad funcional o existen subtipos.

Se ha reconocido la existencia de eosinófilos homeostáticos e inflamatorios:

Los eosinófilos desempeñan distintas funciones; juegan un papel importante a nivel homeostático.

La reparación tisular puede ser beneficiosa, pero, sin embargo, la infiltración excesiva de eosinófilos puede asociarse con consecuencias fibróticas (Ej.: esofagitis eosinofílica y asma grave).

Mediadores de eosinófilos y funciones en la reparación y remodelación sobre células estructurales de tejido.

Los eventos de homeostasis, reparación y remodelación tisular se inician por la liberación de mediadores de eosinófilos, incluidos factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, enzimas, mediadores de lípidos y especies reactivas del oxígeno. Además, dentro del contenido preformado de los eosinófilos se encuentran varios factores proangiogénicos cuya liberación es estimulada por TNF- α o IL-5 y GM-CSF. De forma que las células estructurales de tejido entre las que se encuentran las células endoteliales, epiteliales, musculares y fibroblastos, se ven afectadas por la secreción de mediadores, citoquinas y enzimas, por los eosinófilos, aumentando su proliferación, angiogénesis y fibrosis. De entre todos estos factores tanto el TGF- β como la IL-13 son reguladores clave de la actividad fibrótica de los eosinófilos.

Para llevar a cabo la reparación y remodelación de los tejidos, los eosinófilos están equipados con un sistema de detección de daño tisular, que les permite liberar múltiples moléculas reparadoras de tejidos.

El papel de los eosinófilos en la respuesta inmune frente a parásitos, hongos, bacterias y virus.

Los eosinófilos participan en la respuesta inmunitaria innata mediante la liberación de mediadores antipatogénicos, la secreción de citocinas proinflamatorias y la presentación de antígenos.

Aunque clásicamente se ha definido al eosinófilo como célula antiparasitaria, la situación es más compleja de esta visión simplista. La reacción de los eosinófilos frente a los parásitos depende de la especie de estos últimos y de si la infección

es primaria o secundaria. La respuesta protectora del parásito suele ocurrir durante la infección primaria y la defensiva frente al parásito en la secundaria. La defensa frente a los hongos por los eosinófilos está mediada por la liberación de EETs, la exocitosis y el reconocimiento de moléculas de hongos por el receptor CD11b.

En la defensa frente a las bacterias realizada por los eosinófilos, estos pueden participar de dos formas diferentes: presentando antígenos a las células T y disparando EETs que contienen enzimas antibacterianas como la ECP, la MBP o la EPO.

Adicionalmente, los eosinófilos actúan frente a los virus liberando moléculas antivirales como las enzimas ECP y EDN, junto con el NO y las ROS, tras la activación del eje TLR7-MyD88. La presentación antigénica mediada por los eosinófilos también es clave en la defensa frente a los virus.

El papel de los eosinófilos en la COVID-19 es complejo, así la eosinopenia empeora el pronóstico de COVID-19, mientras que la eosinofilia en los primeros estadios de la infección ayuda a detenerla. Sin embargo, si la inflamación se cronifica, puede generar COVID-19 severa.

El papel inmunoregulador de los eosinófilos

Una de las características ms importantes de los eosinófilos como célula inmunoreguladora radica en su capacidad para liberar citocinas que actúan de forma autocrina y aumentan la supervivencia, la proliferación y la actividad de los eosinófilos así como a otras células inmunes.

Las citocinas (IL-4, IL-13, SCF, etc.) y enzimas (ECP, MBP, etc.) liberadas por los eosinófilos tienen la capacidad de activar diferentes tipos celulares como macrófagos, basófilos, neutrófilos y mastocitos, lo que, por tanto, fomenta la respuesta inmunitaria innata. Otro mecanismo del que disponen los eosinófilos para regular la respuesta inmune es su capacidad de presentar antígenos con la subsiguiente liberación de citocinas de tipo 2, que favorece la proliferación de los linfocitos Th2, así como la síntesis de IgA por parte de las células B.

MENSAJES CLAVE

- Los eosinófilos son células ancianas, desde un punto de vista evolutivo, cuya principal característica es la presencia de gránulos específicos en su citoplasma que contienen proteínas básicas (ECP, MBPs, EDN y EPO) que producen daño celular y tisular.
- Funcionalmente, los eosinófilos son leucocitos pleiotropicos con un amplio rango de actividades en la respuesta inmune innata y adaptativa.
- Entre sus capacidades podemos incluir algunas tan antagónicas como combatir a los parásitos, virus y bacterias en beneficio del huésped y por contra tener un papel nocivo en diferentes patologías (asma, eosinofagitis eosinofílica, etc.).
- La disfunción inmune eosinofílica está presente en un amplio espectro de enfermedades que comparten la característica común de la inflamación eosinofílica. El desarrollo de dicha inflamación en muchas de ellas se desencadena por un mecanismo inmune de Tipo2.

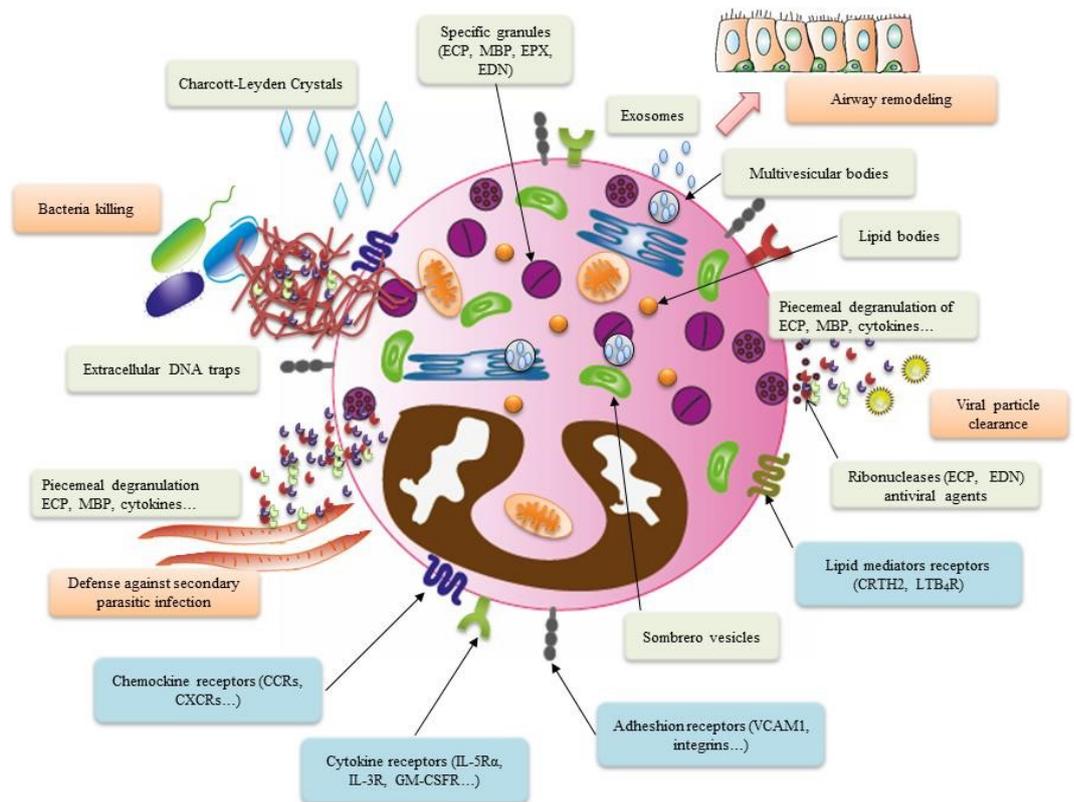


Figura 1 Estructura del eosinofilo y mecanismo de acción. Los eosinófilos tienen en su superficie diversos receptores que incluyen receptores de quimioquinas (CCRs, CXCRs), receptores de mediadores lipídicos (CRTH2, LTB4R) o receptores de citoquinas (IL5R, IL-3R y GM-CSFR). Estos receptores junto con las moléculas de adhesión como las integrinas-4 y-2 permiten que los eosinófilos migren y reaccionen frente a estímulos muy variables. Las respuestas de los eosinófilos se realizan gracias a su contenido granular.

REFERENCIAS

1. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:179-209.
2. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(12):746-60.
3. Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, Garcia-Sanchez DA, Cañas JA, Del Pozo V. Eosinophils: Old Players in a New Game. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(5):289-304.
4. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem.* 2014;289(25):17406-15.
5. Bozza PT, Yu W, Penrose JF, Morgan ES, Dvorak AM, Weller PF. Eosinophil lipid bodies: specific, inducible intracellular sites for enhanced eicosanoid formation. *J Exp Med.* 1997;186(6):909-20.

6. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):505-17.
7. Fulkerson PC. Transcription Factors in Eosinophil Development and As Therapeutic Targets. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:115.
8. Weller PF. Cytokine regulation of eosinophil function. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992;62(1 Pt 2):S55-9.
9. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:147-74.
10. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw*. 2020;20(3):e24.
11. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):709-50.
12. Sceppek S, Moqbel R, Lindau M. Compound exocytosis and cumulative degranulation by eosinophils and their role in parasite killing. *Parasitol Today*. 1994;10(7):276-8.
13. MacKenzie JR, Mattes J, Dent LA, Foster PS. Eosinophils promote allergic disease of the lung by regulating CD4(+) Th2 lymphocyte function. *J Immunol*. 2001;167(6):3146-55.
14. Wang HB, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. 2007;179(11):7585-92.
15. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826-31.
16. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56.
17. Gause WC, Wynn TA, Allen JE. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):607-14.
18. Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci Immunol*. 2018;3(25).
19. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10:1514.

20. Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):13.
21. Rodrigo-Muñoz J, Sastre B, Cañas J, Gil-Martínez M, Redondo N, Del Pozo V. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;31:94-107.
22. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:101.
23. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev.* 2011;242(1):161-77.
24. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood.* 2012;120(19):3882-90.
25. Rodrigo-Muñoz JM, Gil-Martínez M, Sastre B, del Pozo V. Emerging Evidence for Pleiotropism of Eosinophils. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7075.
26. Del Pozo V, De Andrés B, Martín E, Cárdbaba B, Fernández JC, Gallardo S, et al. Eosinophil as antigen-presenting cell: activation of T cell clones and T cell hybridoma by eosinophils after antigen processing. *Eur J Immunol.* 1992;22(7):1919-25.
27. Huang L, Appleton JA. Eosinophils in Helminth Infection: Defenders and Dupes. *Trends Parasitol.* 2016;32(10):798-807.
28. Figueiredo RT, Neves JS. Eosinophils in fungal diseases: An overview. *J Leukoc Biol.* 2018;104(1):49-60.
29. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162).

Tema 10. Tratamientos biológicos en el asma: Evidencia (prueba) científica

César Picado

Universidad de Barcelona

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

Centro de Investigaciones Sanitarias en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

1. Introducción: Evidencia científica o prueba científica

“*Evidence*” en inglés es equivalente a prueba en español. Evidencia en español es equivalente a obvio, es decir aquello que está tan claro que no necesita pruebas. En inglés la palabra española evidencia se traduce como “*obviousness*”. De lo expuesto se deduce que el uso de la palabra evidencia como sinónimo de prueba, es un error de traducción desde el inglés, hecho que, por otro lado, es relativamente frecuente y que se conoce como el fenómeno de los “falsos amigos”.

2. Las pruebas científicas en la valoración e indicación de los tratamientos médicos.

La confección de “guías de práctica clínica” (GPC) se basa en el uso de pruebas científicas que avalen la validez de las propuestas. Pero para que las pruebas sean útiles en la toma de decisiones, se debe asegurar que la información recogida sea creíble, es decir: que no esté contaminada por sesgos de diversa índole. Hasta hace relativamente poco tiempo, las GPC las elaboraban grupos de expertos que exponían sus diferentes puntos de vista basándose en su experiencia personal siguiendo una metodología informal, en la cual no se evaluaba la calidad de la información o ellos utilizada y que servía para sustentar las opiniones personales. Con el fin de mejorar el procedimiento, se propuso establecer un sistema para valorar la calidad de las pruebas utilizadas en el desarrollo de las GPC para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Se propusieron diversos sistemas para categorizar la calidad de las pruebas científicas empleadas, entre las cuales se encuentran: el del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) y el estadounidense del *American College of Chest Physicians* (ACCP). Todos ellos atribuían diferentes niveles de calidad a los estudios sobre un determinado problema diagnóstico o terapéutico, lo que permitía, posteriormente, asignar diversos grados de recomendación. Sin embargo, pronto se observaron algunas limitaciones de los procedimientos, ya que con relativa frecuencia, sistemas diferentes catalogaban de forma dispar la calidad de las pruebas utilizadas para elaborar las GPC. En el 2004 un grupo de

expertos propuso un nuevo sistema denominado GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) que es el más utilizado actualmente, tanto en la valoración del nivel de calidad de las pruebas científicas, como para la asignación de la fortaleza de las recomendaciones. Sin entrar en detalles de la metodología del GRADE que se puede consultar en diversos artículos, el método tiene como objetivo definir la calidad de las pruebas aportadas como: el grado de confianza que se alcanza, de que la estimación de un efecto sea suficiente para efectuar una recomendación [1,2].

El sistema GRADE establece 4 categorías del nivel de calidad de las pruebas: alta, moderada, baja y muy baja (Tabla 1).

Tabla 1. Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de calidad de las pruebas

Niveles de calidad	Definición
Alto	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderado	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidades de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Bajo	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy bajo	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado

A) Niveles de calidad de las pruebas

En un primer escalón el sistema GRADE considera de calidad alta los estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorizados) y de calidad baja los estudios observacionales (casos/controles, seguimiento abierto de cohortes).

En un segundo escalón el nivel de calidad se ajusta tomando en cuenta una serie de ítems, que pueden hacer bajar o subir el nivel de calidad inicialmente asignada.

1. Ítems que bajan la calidad.

- 1.1 *Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio.* Incluye: aleatorización incorrecta o insuficiente, falta de enmascaramiento, pérdidas importantes de seguimiento, análisis sin intención de tratar y ensayos acabados antes de tiempo.
- 1.2 *Inconsistencia de los resultados.* Incluye: variabilidad amplia o heterogeneidad no explicada de los resultados, en especial si hay discrepancias entre estudios con resultados beneficiosos, con otros sin ninguno o incluso con resultados perjudiciales.
- 1.3 *Incertidumbre acerca del resultado de la calidad de las pruebas.* Incluye: comparación de datos obtenidos a corto plazo con otros recogidos a largo plazo, diferencias de edad, sexo etc, entre los estudios, diferencias en la intervención realizada aunque sea de alguna manera semejante, etc.

- 1.4 *Imprecisión*. Riesgo que puede ocurrir cuando los intervalos de confianza son amplios, las muestras pequeñas o los eventos son escasos.
- 1.5 *Sesgo de publicación o notificación*. Ocurre cuando existe alta probabilidad de que existan estudios no publicados, sobre todo cuando han tenido resultados negativos.

2. Items que suben la calidad de las pruebas.

- 2.1 *Fuerte asociación estadística*: hallazgos de asociaciones estadísticas con riesgo relativo (RR) superiores a 2.
- 2.2 *Existencia de gradiente dosis-respuesta*

B) Grado de recomendación

El sistema GRADE establece las recomendaciones basándose en una serie de parámetros entre los que se incluyen: 1. Balance entre riesgos y beneficios. 2. Calidad de las pruebas. 3. Preferencias de los pacientes y 4. Estimación del coste-beneficio

3. Las pruebas científicas que avalan el uso de los tratamientos biológicos en el asma

En los últimos 15 años se han introducido varios tratamientos biológicos en el tratamiento del asma, en particular del asma moderada-grave. En la actualidad existen tres grupos de tratamientos biológicos aceptados para el tratamiento de las formas graves de la enfermedad, aunque están en fase avanzada otros tipos de tratamientos biológicos que se irán introduciendo de manera progresiva en los próximos años.

Analizaremos los fármacos actualmente aceptados para su uso en España.

3.1 Omalizumab

El omalizumab bloquea la unión de la inmunoglobulina E a sus receptores de alta afinidad mayoritariamente localizados en la membrana celular de los mastocitos y los basófilos. El método GRADE ha sido aplicado en la valoración de las pruebas científicas (ensayos clínicos controlados) que avalan la indicación del omalizumab en el asma grave alérgica. El análisis considera que se pueden considerar de alta calidad las pruebas que avalan la eficacia del omalizumab en: a) la reducción de las exacerbaciones, b) la evaluación global de la efectividad por los médicos investigadores, c) la mejoría significativa de los tests de calidad de vida y d) la disminución de las dosis de GCI. En contraste, a las pruebas que evalúan el efecto de la función pulmonar mediante la medición del volumen espirado en el primer segundo (FEV₁ en sus siglas en inglés), se les atribuye una calidad baja [3, 4].

3.2 Biológicos que bloquean la acción de la interleucina 5 (IL-5)

El mepolizumab, el reslizumab y el benralizumab están incluidos en este grupo y se conocen como fármacos antieosinofílicos, por considerarse que su eficacia esta, en buena parte determinada, por su capacidad para reducir la inflamación eosinofílica que se asocia a la denominada inflamación T2, que está presente en un alto porcentaje de pacientes asmáticos. Acción que consiguen al bloquear la IL-5, interleucina que es fundamental en la síntesis y activación de los eosinófilos..

La evaluación de la calidad de las pruebas empleadas para estudiar la eficacia del mepolizumab en el asma eosinofílico mediante el método GRADE muestran los siguientes resultados. El análisis considera que se pueden considerar de alta calidad las pruebas que avalan la eficacia del omalizumab en: a) la reducción de las exacerbaciones globalmente, b) la reducción de los ingresos hospitalarios por exacerbaciones graves, y c) la reducción del consumo de la medicación de rescate con broncodilatadores betaadrenérgicos. En comparación, las pruebas que analizan la eficacia sobre el control de la enfermedad, sobre la calidad de vida y sobre la función pulmonar evaluada mediante el FEV₁ alcanzan un nivel moderado [3, 4].

En el caso del reslizumab la evaluación mediante GRADE los resultados son los siguientes: se pueden considerar de alta calidad las pruebas que avalan la eficacia del reslizumab en: a) la reducción de las exacerbaciones globalmente, b) el control de la enfermedad y la disminución de los síntomas, c) la mejora de la calidad de vida y d) la reducción del consumo de la medicación de rescate con broncodilatadores betaadrenérgicos. En comparación, las pruebas que analizan la eficacia sobre la disminución de los ingresos hospitalarios y la mejora de la función pulmonar mediante el FEV₁, alcanzan un nivel moderado [3, 4].

La evaluación mediante GRADE de los resultados obtenidos con los ensayos clínicos con el benralizumab muestran que se pueden considerar de alta calidad las pruebas que avalan la eficacia del benralizumab en: a) la reducción de las exacerbaciones, b) el control de la enfermedad, c) la mejora de la calidad de vida y d) la reducción de las dosis de glucocorticoides orales en los pacientes tratados de forma regular con estos fármacos. En comparación, las pruebas que analizan la eficacia sobre la mejora de la función pulmonar evaluada mediante el FEV₁, alcanzan un nivel moderado [3, 4].

3.3 Dupilumab (anti IL-4/IL-13)

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa del receptor IL4R α de la IL-4 y actúa como un inhibidor dual de la IL-4 y la IL-13 y está indicado en el asma tipo T2. La evaluación mediante GRADE de los resultados obtenidos con los ensayos clínicos con el dupilumab, muestran que se pueden considerar de alta calidad las pruebas que avalan la eficacia del dupilumab en: a) la reducción de las exacerbaciones, b) el control del asma, c) la mejora de la calidad de vida, d) la reducción en el uso de la medicación de rescate y e) la reducción de las dosis de glucocorticoides orales en los pacientes tratados de forma regular con estos fármacos. En comparación, las pruebas que analizan la eficacia para mejorar la función pulmonar analizada mediante el FEV₁, muestra una calidad moderada [5]

4. Principales limitaciones de los ensayos clínicos.

Una de las limitaciones de los ensayos clínicos es la extrapolación de los resultados obtenidos en estudios doble ciego comparados con placebo, a la práctica clínica habitual. Las condiciones en las que se desarrollan los estudios, en los que los pacientes incluidos son seleccionados cuando cumplen una serie de criterios de inclusión y exclusión (comorbilidades asociadas, parámetros de función pulmonar estrictos, etc) que no se encuentran necesariamente presentes posteriormente, en los pacientes que son seleccionados para ser tratados con el biológico en la vida real.

Una segunda limitación importante de los ensayos clínicos, es su capacidad para detectar los efectos secundarios, ya sean leves o graves [3, 4, 5]. Para detectar efectos secundarios poco frecuentes, es necesario estudiar poblaciones con un número elevado de pacientes. Incluso los ensayos clínicos con mil o más pacientes, no cuentan con el suficiente poder estadístico para detectar efectos adversos poco frecuentes. Otra limitación de los ensayos es su duración que rara vez superan los 12-24 meses de seguimiento, tiempo insuficiente para detectar efectos adversos que puedan aparecer tras varios años seguidos de la administración del fármaco. Por todo ello, los ensayos clínicos deben ser considerados como un instrumento fundamental para el estudio de la eficacia de los fármacos sea del tipo que sea, pero su evaluación definitiva requiere otro tipo de estudios que se puedan realizar con muestras grandes de pacientes y tratados a lo largo de períodos prolongados. Por razones obvias, este tipo de estudios no pueden tener el diseño de los ensayos clínicos, ya que no sería ético, ni viable, seguir miles de pacientes unos tratados con el fármaco y otros con el placebo, a lo largo de varios años.

Bibliografía

1. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, et al. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47:48-55.
2. Chu DK, Golden DBK, Guyatt GH. Translating Evidence to Optimize Patient Care Using GRADE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:4221-4230.
3. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;7:1043-1057.
4. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023-1042.
5. Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines- Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1058-1068.

Tema 11. Tratamientos biológicos en el asma: Visión del clínico

Carlos Almonacid Sánchez. Servicio de Neumología

Hospital Universitario de Toledo. Universidad de Castilla La Mancha

1. INTRODUCCIÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA O PRUEBA CIENTÍFICA

Aproximadamente, entre el 5% y el 10% de los pacientes tienen asma grave, una forma asociada a un aumento de la mortalidad, una reducción de la calidad de vida y un aumento de los costes sanitarios. En los pacientes con asma, los objetivos clínicos incluyen la reducción de la tasa de exacerbación, la mejora del control de los síntomas y la reducción del uso de corticosteroides orales. Los recientes avances en nuestro conocimiento de la biología molecular del asma han facilitado nuevas opciones de tratamiento.

Los anticuerpos monoclonales anti IgE, IL-5, IL-5R, IL-4 e IL-13 han demostrado ser eficaces en los pacientes con asma grave T2 en ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA). Sin embargo, se ha reconocido que sólo una minoría de los pacientes con asma grave podrían ser incluidos en un ECA. Además, en los ECA, muchos pacientes asignados al azar al brazo de placebo experimentaron una mejora significativa en el control del asma y una reducción del número de exacerbaciones, lo que sugiere que estos aparentes asmáticos graves simplemente requieren una mayor supervisión en lugar de aumentar el tratamiento farmacológico. Se ha sugerido que, en general, las conclusiones derivadas de los ECA podrían ser más impactantes si se apoyan en pruebas de eficacia terapéutica de la práctica clínica habitual.

Los datos del mundo real (RWD) son datos relacionados con el estado de salud de las personas y/o la prestación de asistencia sanitaria recogidos de forma rutinaria a partir de diversas fuentes. La evidencia del mundo real (RWE) es la evidencia clínica sobre el uso y los beneficios o riesgos potenciales derivados del análisis de los RWD. Los estudios con RWD son cada vez más influyentes y sirven de base para las decisiones de algunos organismos reguladores de la atención sanitaria, como el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE). Sin embargo, al evaluar los estudios del mundo real, el pequeño tamaño de la muestra y, en algunos casos, la falta de un grupo control puede limitar su interpretación. Ambos problemas pueden abordarse en el contexto de una revisión sistemática y un metaanálisis mediante la referencia a las medidas del efecto derivadas de los ECA y mediante el cotejo y la agrupación de múltiples estudios para proporcionar estimaciones precisas del efecto.

2. DIFERENCIA ENTRE LOS ESTUDIOS DE EVIDENCIA DEL MUNDO REAL Y LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS

Los ECA son estudios iniciales realizados para establecer la seguridad y la eficacia de un fármaco o dispositivo médico en investigación. Los ECA están diseñados para centrarse en la validez interna, lo que a veces puede comprometer la generalización a la población general, dado que se realizan en poblaciones muy seleccionadas, con unas características muy concretas (criterios de selección y exclusión) y sometidas a un riguroso control, por lo que pueden excluirse los pacientes con comorbilidades, edad avanzada o demasiado jóvenes. Por lo tanto, los resultados de los ECA requieren el apoyo de diversas situaciones que estarían presentes en un escenario clínico del mundo real (tabla 1).

Tabla 1. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a pruebas del mundo real

	Ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA)	Estudios del mundo real (RWE)
Entorno	Entorno experimental o de intervención	Entorno real o de observación o no intervencionista
Conducción del estudio	Basado en el protocolo, conforme a las buenas prácticas clínicas	Práctica clínica en la vida real
Tratamiento	Patrón fijo	Patrón variable
Población participante	Criterios de inclusión y exclusión estrictos y numerosos	Muy pocos criterios de inclusión y exclusión
Médico	Investigador	Profesional
Comparador	Placebo/intervenciones alternativas selectivas	Sin brazo de control o con tratamiento o atención estándar
Resultado	Eficacia	Eficacia
Aleatorización y cegamiento	Sí	No

La evaluación de la seguridad es otro aspecto que puede verse influido por el tipo de diseño del estudio. En los ECA, el pequeño tamaño de la muestra, los estrictos criterios de elegibilidad de los pacientes y el seguimiento a corto plazo no siempre permiten medir los acontecimientos adversos (AA) poco frecuentes, no reflejando correctamente la incidencia de los AA. La corta duración de los ECA puede no permitir que se detecten AA en pacientes que habrían desarrollado el AA tras un periodo más largo de exposición al fármaco; los criterios de selección podrían haber excluido a los pacientes de mayor edad y a los pacientes con comorbilidades, por lo que la frecuencia de AA registrada en los ECA podría haber sido menor.

3. VENTAJAS DE LAS PRUEBAS EN EL MUNDO REAL EN COMPARACIÓN CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS

En comparación con los ECA, dependiendo del tipo de RWE, puede llevar mucho menos tiempo, menos recursos y menos coste. En los estudios RWE, se puede acceder a los datos rápidamente y se pueden recuperar fácilmente, pueden utilizarse para evaluar la historia natural de la enfermedad, la prevalencia, la incidencia, las necesidades médicas no cubiertas, los patrones de tratamiento actuales, el estándar de atención, apoyar los resultados de los pacientes, la economía de la salud, y para comprender los servicios sanitarios actuales. Los estudios RWE también permiten realizar estudios en grupos de alto riesgo y detectar los efectos secundarios más infrecuentes, que no suelen detectar los ECA al ser de una menor duración que los estudios basados en RWE.

4. FUENTES DE DATOS DEL MUNDO REAL

Los RWD pueden aprovecharse si se registran digitalmente, de modo que puedan agregarse y analizarse adecuadamente para la investigación. Contienen una diversidad de datos, siendo los más frecuentes las historias clínicas de los médicos, las farmacias, los datos de los sistemas de prescripción electrónica y, en ocasiones, información relacionada con el estilo de vida. La difusión de los wearables o dispositivos digitales inteligentes (relojes, pulseras y teléfonos) también son una fuente en la actualidad de datos biomédicos de una gran calidad, si bien esta información actualmente está limitada a las compañías que fabrican estos dispositivos.

Se puede acceder a los RWD desde varias fuentes, como se menciona a continuación:

- Servicios de información sanitarios (conjunto mínimo básico de datos, reclamaciones, compañías de seguros)
- Estudios clínicos
- Datos de ensayos clínicos en vida real
- Registro de productos
- Registro de enfermedades.
- Entorno clínico
- Historia clínica electrónica (HCE)
- Pruebas de laboratorio
- Datos de facturación.
- Datos de farmacia hospitalaria o ambulatoria.

- Medios de comunicación social
- Grupos de defensa del paciente/comunidades de pacientes.
- Datos generados por los pacientes, incluidos los de uso doméstico, dispositivos móviles, relojes inteligentes o bandas de ejercicio.

5. DATOS DEL MUNDO REAL CON OMALIZUMAB

Se han publicado numerosas revisiones sistemáticas y meta-análisis de los pacientes con asma alérgica grave tratados con omalizumab. En el publicado más reciente se evaluaron los datos de omalizumab en vida real sobre la respuesta al tratamiento, la función pulmonar, las exacerbaciones, el uso de corticosteroides orales (CO), los resultados informados por los pacientes (PROs), la utilización de los recursos de atención médica (HCRU) y el absentismo escolar / laboral a los 4, 6 y 12 meses después del tratamiento.

La revisión abarcó los estudios observacionales en pacientes con asma alérgica grave (≥ 6 años) tratados con omalizumab durante ≥ 16 semanas, publicados desde enero de 2005 hasta octubre de 2018 en las plataformas de PubMed, Embase y Cochrane. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para evaluar la heterogeneidad. Los resultados se obtuvieron de un total de 86 publicaciones. La evaluación global de la efectividad del tratamiento (GETE) fue buena/excelente en el 77% de los pacientes a las 16 semanas (diferencia de riesgo: 0,77; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,70-0,84; $I^2 = 96\%$) y en el 82% de los pacientes a los 12 meses (0,82, 0,73-0,91; 97%). La mejora media del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) fue de 160, 220 y 250 mL a las 16 semanas, 6 meses y 12 meses respectivamente. Hubo una disminución en la puntuación del Cuestionario de Control del Asma (ACQ) a las 16 semanas (-1,14), 6 meses (-1,56) y 12 meses (-1,13) después del tratamiento con omalizumab.

El omalizumab redujo significativamente la tasa anualizada de exacerbaciones graves (cociente de riesgos [RR]: 0,41; IC del 95%: 0,30-0,56; $I^2 = 96\%$), la proporción de pacientes que recibieron CSO (RR: 0,59; IC del 95%: 0,47-0,75; $I^2 = 96\%$) y el número de visitas médicas no programadas (diferencia de medias: -2,34; IC del 95%: -3,54 a 1,13; $I^2 = 98\%$) a los 12 meses en comparación con el inicio.

Los autores concluyen que las mejoras consistentes en el GETE, la función pulmonar, los PRO, las reducciones en las exacerbaciones del asma, el uso de CO y el HCRU con omalizumab en los estudios en vida real confirman y complementan los datos de eficacia de los ECA. Si bien, hemos de tener en cuenta que se centra fundamentalmente en pacientes con asma grave alérgica y existiendo un sesgo de selección en este tipo de estudios.

6. EFICACIA EN EL MUNDO REAL DEL TRATAMIENTO CON MEPOLIZUMAB, RESLIZUMAB, BENRALIZUMAB Y DUPILUMAB PARA EL ASMA GRAVE.

Los datos de eficacia con mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab se resumen en las tablas 2,3,4 y 5 respectivamente.

6.1. Cambios en la exacerbación del asma

Un reciente meta-análisis incluye doce estudios que analizan el beneficio de estos fármacos biológicos en las exacerbaciones del asma (EA). Los biológicos redujeron la tasa de exacerbaciones anuales con una certeza moderada, evaluada mediante los criterios GRADE. En comparación con el valor inicial, la tasa de exacerbaciones anuales se redujo con mepolizumab, benralizumab y reslizumab en -3,17 [IC del 95%: -3,74; -2,59], -3,79 [IC del 95%: -4,53; -3,04] y -6,72 [IC del 95%: -8,47; -4,97], respectivamente. Se observó una heterogeneidad significativa para mepolizumab, la metarregresión demostró una asociación potencialmente débil entre la eosinofilia inicial y el tamaño del efecto ($p = 0,063$).

Tabla 2. Resumen de los resultados de mepolizumab

Resultados	Nº. de participantes y estudios evaluados para un resultado	Grado de evidencia (GRADE)	Efecto combinado (95% CI)
Δ Tasa exacerbaciones año	7 estudios / 458 participantes	Moderado	-3.17 [-3.74, -2.59]
Δ ACT score	8 estudios / 533 participantes	Bajo	6.15 [5.14, 7.15]
Δ ACQ-6 score	2 estudios / 157 participantes	Muy baja	-0.53 [-0.76, -0.30]
Δ Corticoides orales (mg)	5 estudios / 325 participantes	Muy baja	-5.30 [-7.50, -3.10]
Δ FEV ₁ (L)	7 estudios / 341 participantes	Baja	0.17 [0.11, 0.24]
Δ FeNO (ppb)	7 estudios / 363 participantes	Moderado	-14.23 [-19.71, -8.75]
Δ Eosinófilos en sangre (cels/ μ l)	7 estudios / 466 participantes	Muy baja	-609.19 [-793.20, -425.18]

Δ Cambios desde inicio del estudio

Tabla 3. Resumen de los resultados de reslizumab.

Resultado	Nº. de participantes y estudios (95% CI) evaluados para un resultado	Grado de evidencia (GRADE)	Efecto combinado
ΔTasa exacerbaciones	2 estudios / 24 participantes	Moderado	-6.72 [-8.47, -4.97] año
ΔCorticoides orales	2 estudios / 24 participantes	Baja	-3.90 [-5.26, -2.54] (mg)
ΔEosinófilos en (cels/μl) Δ Cambios desde inicio del estudio	2 estudios / 24 participantes	Muy baja	-603.60 [-838.69, -368.51] sangre

Tabla 4. Resumen de los resultados de benralizumab.

Resultado	Nº. de participantes y estudios evaluados para un resultado	Grado de evidencia (GRADE)	Efecto combinado (95% CI)
ΔTasa exacerbaciones	2 estudios / 157 participantes	Moderado	-3.79 [-4.53, -3.04] año
ΔACT score	4 estudios / 93 participantes	Muy bajo	5.82 [3.39, 8.25]
ΔCorticoides orales (mg)	5 estudios / 207 participantes	Muy bajo	-8.35 mg [-13.83, -2.87]
ΔFEV₁ (L)	5 estudios / 207 participantes	Baja	0.21 L [0.08, 0.34]
ΔFeNO (ppb)	3 estudios / 179 participantes	Baja	-14.18 [-36.54, 8.17]
ΔEosinófilos en sangre (cels/μl) Δ Cambios desde inicio del estudio	5 estudios / 215 participantes	Muy bajo	-518.68 [-820.24, -217.12]

6.2. Función pulmonar

Se evaluó el cambio del FEV1 tras el tratamiento con mepolizumab y benralizumab. Hubo una baja certeza de la evidencia de un aumento en el FEV1 después del tratamiento con estos dos agentes. Con mepolizumab siete estudios

mostraron un aumento en el FEV1 de 0,17 L [IC del 95%: 0,11; 0,24]. Con benralizumab cinco estudios informaron del incremento en el FEV1 de 0,21 L [IC del 95%: 0,08; 0,34]. Se exploró la heterogeneidad en el tamaño del efecto para los participantes a los que se les administró benralizumab y se encontró que estaba asociada con la eosinofilia inicial ($p = 0,003$).

6.3. Control del asma

El control del asma se evaluó en los estudios mediante el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ-6). Se observó una mejora en el control del asma con mepolizumab y benralizumab, con una certeza de evidencia baja y muy baja, respectivamente. Ocho estudios que evaluaron el efecto de mepolizumab en el ACT encontraron una mejoría de 6,15 puntos [IC del 95%: 5,14, 7,15]. Dos estudios que examinaron el efecto del mepolizumab en el ACQ-6 observaron una mejora de -0,53 puntos [-0,76; -0,30]. Con benralizumab cuatro ensayos observaron una mejoría en el ACT de 5,82 puntos [3,39; 8,25], que se señaló como mayor que la diferencia mínima clínicamente importante. Se obtuvieron datos limitados sobre el efecto de benralizumab en el ACQ-6, pues solo disponemos de un trabajo que demostró una mejoría de -0,78 [1,02, -0,54]. Se observó una heterogeneidad significativa en los tamaños del efecto para los estudios en los que los participantes fueron tratados tanto con mepolizumab como con benralizumab. Se exploró la heterogeneidad y se encontró que no estaba relacionada con la eosinofilia basal en el caso de mepolizumab ($p = 0,544$) pero sí en el caso de benralizumab ($p < 0,001$).

6.7. Cambios en los esteroides orales

Doce estudios analizaron el cambio en las dosis medias diarias de CO tras el tratamiento con mepolizumab, benralizumab y reslizumab. Aunque se encontró una disminución con los tres agentes, la calidad de la evidencia fue muy baja para mepolizumab y benralizumab y baja para reslizumab. Se encontró que los que tomaban mepolizumab tenían una reducción de la dosis media diaria de CO -5,30 mg [IC del 95%: -7,50; -3,10]. Con benralizumab -8,35 mg [IC del 95%: -13,83; -2,87], y con reslizumab -3,90 mg [IC del 95%: -5,26; -2,54]. El análisis de benralizumab y mepolizumab demostró una heterogeneidad significativa, aunque se observó menos heterogeneidad en los estudios que evaluaron reslizumab. La eosinofilia basal no explicó la heterogeneidad observada en el análisis de los estudios que evaluaban mepolizumab ($p = 0,909$) o benralizumab ($p = 0,129$).

6.4. Cambio en los eosinófilos

Se evaluó la eosinofilia en sangre tras el tratamiento con tres biológicos. Cada uno de ellos demostró una disminución del número de eosinófilos en sangre, pero la calidad de la evidencia fue muy baja en el caso de mepolizumab, benralizumab y reslizumab. El uso de mepolizumab, benralizumab y reslizumab se asoció con

una reducción de los eosinófilos (-609,19 células/ μ l [IC del 95%: -793,20; -425,18], -518,68 células/ μ l [IC del 95%: -820,24; -217,12] y -603,60 células/ μ l [IC del 95%: -838,69; -368,51]) respectivamente. Se observó una heterogeneidad significativa en el análisis de los estudios que examinaron benralizumab y mepolizumab. La eosinofilia basal explicó la heterogeneidad para mepolizumab ($p < 0,001$) y benralizumab ($p < 0,001$).

6.5. Cambio en la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Se evaluó la FeNO en pacientes tratados con mepolizumab y benralizumab. Siete estudios examinaron el efecto del mepolizumab sobre la FeNO. Se encontraron pruebas de calidad moderada de una reducción de la FeNO tras el tratamiento con mepolizumab. Se encontró que el FeNO se redujo en -14,23 ppb [IC del 95%: -19,71; -8,75]. No se encontraron cambios significativos en el FeNO después del tratamiento con benralizumab. El FeNO se redujo en -14,18 ppb [IC del 95%: -36,54; 8,17]. Se observó una heterogeneidad significativa en el tamaño del efecto de los individuos que recibieron benralizumab. Sin embargo, se comprobó mediante una regresión que no estaba relacionada con los eosinófilos sanguíneos basales ($p = 0,242$).

6.6. Comparación con los datos con los ECA

Los resultados obtenidos por RWE fueron comparables a las cifras derivadas de los grupos de tratamiento activo de los ECA. El aumento del FEV1 observado en los estudios RWE de mepolizumab fue de 170 ml, comparable al rango de efectos observados en los ECA (rango 111-183 ml). Con benralizumab se observó un aumento de 210 ml en el FEV1, y esto fue similar a los resultados de los ECA (rango 239-330 ml). También se realizaron comparaciones con la tasa de exacerbación al año. La disminución de la tasa anualizada de exacerbación con mepolizumab y benralizumab fue consistente con los datos de los ECA, pero menos consistente con reslizumab. No ha sido posible realizar una comparación directa para el control del asma entre los estudios de RWE y los datos del ECA debido a las diferencias en la metodología de medición.

6.8. Efecto de dupilumab

Debido al limitado número de estudios en vida real con dupilumab, no ha sido posible realizar un meta-análisis. En la tabla 5 se resumen los datos disponibles en la actualidad.

Tabla 5. Resumen de los resultados de dupilumab

Resultado	Nº. de participantes y estudios evaluados para un	Grado de evidencia (GRADE) resultado	Mediana [IQR]
Δ Tasa exacerbaciones	41 participantes	N/A	-3 [-5 a -2] año
Resultado	Nº. de participantes y estudios evaluados para un resultado	Grado de evidencia (GRADE)	Mediana [IQR]
Δ ACT score	32 participantes	N/A	9 [5 – 12]
Δ Corticoides orales (mg)	37 participantes	N/A	-13 [-20 a -5]
Δ FEV ₁ (L) IQR: rango intercuartil.	39 participantes	N/A	0.2 [-0.3 a 0.62]

7. CONCLUSIÓN

Los datos muestran que los efectos observados en los ensayos en el mundo real son similares a los observados en el grupo activo de ECAs equivalentes. Se requieren más investigaciones para proporcionar estimaciones precisas del efecto de dupilumab en un entorno del mundo real dado que debido a su reciente comercialización no se disponen de suficientes estudios de calidad RWE con este anticuerpo monoclonal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res* 2021; 12: 171–174.
2. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021; 9: 2702–2714.
3. Charles D, Shanley J, Temple S-N, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2022; 52: 616–627.
4. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *European*

Respiratory Journal; 56. Epub ahead of print 1 October 2020. DOI: 10.1183/13993003.00151-2020.

5. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, Chupp G, Lee F, Lee J, Almonacid C, et al. REALITI-A study: Real-world oral corticosteroid-sparing effect of mepolizumab in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; S22132198(22)00629–8.

Tema 12. Una aproximación al asma profesional

Dr. Xavier Muñoz

Adjunto neumología Hospital Vall d'Hebron Barcelona

1. Introducción

La inhalación de diferentes agentes en el lugar de trabajo puede ser causa de asma o empeorar un asma ya existente. La primera situación, en la que la inhalación de un agente en el lugar de trabajo es directamente responsable de que un individuo padezca un asma, se conoce como asma ocupacional (AO). La segunda situación, en la que la inhalación de un agente en el lugar de trabajo conlleva un empeoramiento de un asma ya existente, se conoce como asma agravada por el trabajo (AAT). Aunque ambas entidades se engloban bajo el término de asma relacionado con el (ART), es importante su distinción, ya que el tratamiento, el pronóstico y las implicaciones, tanto médicas como sociales, que se derivan de ellas pueden ser muy diferentes. En la figura 1 se muestra la clasificación actual del ART.

2. Asma ocupacional

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ha propuesto definir el AO como “una enfermedad caracterizada por una obstrucción variable de la vía aérea o por una hiperrespuesta bronquial debida a causas y condiciones atribuibles a un ambiente laboral concreto y no a estímulos externos al lugar de trabajo”. Se calcula que el AO puede llegar a afectar hasta a 20 de cada 100.000 habitantes y se estima que puede ser responsable del 9 al 15% de todos los casos de asma bronquial. Recientemente se ha podido establecer que, hasta en el 25% de las ocasiones en las que el comienzo del asma se da en el adulto, el origen puede ser la ocupación. Hasta la actualidad se han descrito más de 400 agentes causantes de un AO, siendo los más frecuentes en nuestro medio los isocianatos, los persulfatos, las harinas, la exposición a animales de laboratorio, los productos de limpieza o la soldadura.

Tal como se ha mostrado en la figura 1 el asma ocupacional se puede dividir en inmunológica, ya sea mediado por IgE o no, y no inmunológica o irritativo

2.1 Asma ocupacional no inmunológica

Clásicamente se definía el AO no inmunológica como aquella asma que aparecía tras la exposición laboral a altas dosis de un agente irritante, sin que existiera un período de latencia (RADS, acrónimo del inglés “reactive dysfunction always syndrome”). Sin embargo, en los últimos años han aparecido dudas sobre si la exposición a bajas dosis de un irritante durante un tiempo prolongado puede causar también asma (LDIIA, acrónimo del inglés “low dose irritant induced asthma”)

2.1.1 Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas

La mayoría de autores consideran que el RADS se produce por un mecanismo tóxico directo. Efectivamente, una alta exposición a un agente tóxico conlleva un daño epitelial que desencadena una cascada de cambios, incluyendo un cierto grado de inflamación y sobretodo un remodelado bronquial. El diagnóstico del RADS se establece a partir de criterios clínicos (Tabla 1). Al tratarse de un diagnóstico clínico, no existen pruebas objetivas que puedan confirmar el diagnóstico.

2.1.2 Asma ocupacional por dosis bajas de sustancias irritantes

La posibilidad de que la exposición crónica a dosis bajas de un agente irritante ocasione un asma es un hecho que todavía hoy está en discusión. Aunque se han descrito varios casos de LDIIA, tan solo un estudio ha demostrado una relación entre el nivel de la hiperrespuesta bronquial y el grado de exposición a dosis bajas del agente causal a lo largo del tiempo.

Al igual que el RADS, el diagnóstico de esta entidad es básicamente clínico. Debe sospecharse esta enfermedad cuando en un trabajador expuesto a un irritante aparecen, sin que se documente ninguna sobreexposición, síntomas asmáticos, con independencia del tiempo transcurrido desde la exposición

2.2 Asma ocupacional inmunológica

El diagnóstico del AO inmunológica (AOI) se basa en diagnosticar asma y en poder relacionar a ésta con la ocupación. Para ello son fundamentales la historia clínica, los análisis inmunológicos y las pruebas de función pulmonar, incluyendo los registros del PEF y los estudios de provocación bronquial, tanto específicos como inespecíficos. La medida de la inflamación bronquial mediante métodos no invasivos, especialmente el esputo inducido, es de gran ayuda para el diagnóstico de la enfermedad y sobre todo para su fenotipado. En general se acepta que los agentes de alto peso molecular causan AOI por un mecanismo IgE mediado, mientras que los de bajo peso molecular lo hacen por mecanismos no IgE mediados.

2.2.1 Historia clínica

La historia clínica típica de un AOI se caracteriza por la aparición de síntomas asmáticos que empeoran durante la jornada laboral y mejoran los fines de semana y durante los períodos de vacaciones. A veces, la anamnesis no es tan clara y las manifestaciones clínicas pueden persistir al dejar la ocupación y, en ocasiones, perdurar incluso en épocas en las que no hay exposición alguna. No es infrecuente que antes de la aparición de los síntomas de asma y, sobre todo, si el enfermo ha estado expuesto a sustancias de alto peso molecular, pueden aparecer síntomas oculares, como escozor, lagrimeo o conjuntivitis, o síntomas nasales, como congestión y rinorrea. Una historia clínica sugerente de un AOI no es suficiente para realizar el diagnóstico, ya que se ha demostrado que, si bien la sensibilidad puede llegar a ser del 80%, la especificidad no supera el 50%.

2.2.2 Estudios de función pulmonar

Los estudios de función pulmonar deben dirigirse inicialmente a establecer el diagnóstico del asma. En general, una historia clínica compatible y la demostración de una obstrucción reversible en una espirometría forzada son suficientes. Sin embargo dada la trascendencia del diagnóstico cada vez se recomienda más el uso de pruebas de provocación bronquial inespecíficas como la metacolina, que además de tener una mejor rentabilidad para el diagnóstico

de asma, pueden ayudar a la interpretación de la pruebas bronquiales específicas y ser útiles también en el seguimiento de la enfermedad.

La determinación del pico de flujo espiratorio máximo (PEF) en periodo laboral y fuera de él, ha sido utilizada para establecer si efectivamente existe una relación entre el asma del paciente y la ocupación. Aunque estudios iniciales demostraron sensibilidades y especificidades alrededor del 90%, estudios actuales en vida real sitúan la sensibilidad y especificidad de la técnica entre el 60-70%. Añadir a la determinación del PEF la metacolina o el recuento de eosinófilos en esputo inducido, puede mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad acercándolas al 80-90%.

2.2.3 Pruebas inmunológicas

Una vez establecido el diagnóstico de asma bronquial es de gran ayuda, para confirmar el de AOI, demostrar que existe una sensibilización a los agentes propios del medio laboral del individuo. Para comprobar esta sensibilización, pueden usarse técnicas *in vivo* (pruebas cutáneas) o *in vitro* (determinación de anticuerpos específicos, básicamente del tipo IgE). Es importante tener en cuenta, que evidenciar una sensibilización no es sinónimo de causalidad ni de enfermedad y que ésta, en general, solo se evidencia cuando el agente causal es de alto peso molecular.

2.2.5 Prueba de provocación bronquial específica

La PPBE es la prueba “gold estándar” para el diagnóstico del AOI. La exposición específica puede llevarse a cabo de diferentes formas en función de la naturaleza del agente causal. Cuando este es soluble y el mecanismo inmunológico está mediado por la IgE, se preparan soluciones con concentraciones crecientes de dicho agente, que se administran en forma de aerosol mediante un nebulizador. Cuando el agente no es soluble, la exposición debe realizarse en una cabina de provocación (Figura 2) donde se genera una atmósfera similar a la del lugar de trabajo. Una vez el paciente ha sido expuesto al agente se mide el FEV₁ cada 10 minutos y luego cada hora, durante 24 horas. La prueba se considera positiva cuando se produce un descenso del FEV₁ superior al 15% del valor basal ya sea de forma precoz (primera hora tras exposición) o tardía (a partir de las 6 horas

de la exposición). Los resultados se expresan en gráficas en las que se registra el porcentaje de caída del FEV₁ en función del tiempo.

2.3 Tratamiento y pronóstico

En general se acepta que el mejor tratamiento para el AOI es que el paciente evite el contacto con el agente causal. Sin embargo, estudios recientes han observado que aproximadamente un 15% de pacientes con AOI, independientemente que eviten o no la exposición, evolucionan a un asma grave de difícil control. Los factores de riesgo que parecen predisponer a que un paciente presente un AOI de difícil control son: haber tenido asma en la infancia, un nivel bajo de estudios, persistir con altos niveles de exposición, la demora diagnóstica, y síntomas como expectoración y/o disfonía en el trabajo.

La situación es radicalmente diferente en el caso del AO no inmunológica. En el caso del RADS, una vez producida la exposición, la administración de altas dosis de corticoesteroides parece que puede mejorar el pronóstico. No obstante, muchos de los individuos con un RADS continúan con síntomas respiratorios y con una hiperrespuesta bronquial años después de la exposición. Cuando esto ocurre, los enfermos deben tratarse como cualquier otra persona asmática. Una vez estabilizado el paciente, este puede volver a su puesto de trabajo, siempre y cuando no esté incapacitado para desempeñarlo y las condiciones higiénicas sean las adecuadas. La experiencia respecto a la terapia y a la evolución de los individuos que padecen un LDIIA es prácticamente nula.

3. Asma agravada por el trabajo

El AAT hace referencia a una situación en la que se constata un empeoramiento de un asma preexistente o concomitante como consecuencia de una exposición ambiental en el lugar de trabajo. Estudios epidemiológicos recientes, parecen sugerir que la prevalencia del AAT es superior a la del AO. Este tipo de asma se manifiesta por un aumento en la frecuencia o en la gravedad de los síntomas o por un incremento de la medicación necesaria para controlar la enfermedad durante las jornadas laborales. El diagnóstico se realiza constatando la aparición de cambios en el diámetro bronquial mediante el flujo espiratorio máximo (PEF), en el grado de hiperrespuesta bronquial (habitualmente mediante la prueba de

metacolina) o en los niveles de inflamación de la vía aérea en relación con la exposición laboral. Diferenciar ambas entidades es relevante en cuanto a que, según los conocimientos actuales el uso de sistemas de protección puede mejorar los síntomas y que tan solo en los casos graves de AAT el trabajador debe ser apartado de su puesto laboral. Para poder diagnosticar AAT siempre se ha de descartar que el paciente no tenga un AO. La figura 3 muestra un algoritmo diagnóstico del ART útil para la distinción entre AOI y AAT.

BIBLIOGRAFIA

Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev* 2012;21:125-39.

Brooks SM, Weiss MR, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88:376-84.

Cruz MJ, Muñoz X. The current diagnostic role of the specific occupational laboratory challenge test. *Curr Opin Allergy clin Immunol* 2012;12:119-25.

Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:845-50.

Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber Ph, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:368-78.

Lemiere C, Boulet L-Ph, Chaboillez S, Forget A, Chiry S, Villeneuve H, et al. Workexacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:704-10.

Malo JL, Chan-Yeung M, Bertein DI. *Asthma in the work place* 5 ed. Taylor and Francis eBooks; 2021

Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy clin North Am* 2011;31:645-62.

Muñoz X, Velasco MI, Culebras M, Roca O, Morell F, Cruz MJ. Utility of exhaled breath condensate pH for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:313-20.

Munoz X, Viladrich M, Manso L, del Pozo V, Quirce S, Cruz MJ, et al. Evolution of occupational asthma: does cessation of exposure really improve prognosis?. *Respir Med* 2014;108:1363-70.

Orriols R, Shams KA, Alday E, Cruz MJ, Galdiz JB, Isidro I, et al. Guidelines for occupational asthma. *Arch Bronconeumol* 2006;42:457-74.

Orriols R, Isidro I, Abu-Shams K, Costa R, Boldu J, Rego G, et al. Reported occupational respiratory diseases in three Spanish regions. *Am J Ind Med* 2010;53:922-30.

Prince P, Lemièrè C, Dufour MH, Chaboillez S, Boulet L-Ph. Airway inflammatory responses following exposure to occupational agents. *Chest* 2012;141:1522-7.

Szema AM. Work-exacerbated asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:617-24.

Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640-9.

Tarlo S. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:406-11.

Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X, Moscato G, Perfetti L, Lemiere C, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005;26:1056-63.

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2309-18.e4.

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, European network for the PHenotyping of OCcupational ASThma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma?. *Allergy* 2019;74:261-72.

Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement.

Eur Respir J 2014;43:1573-87.

TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos de RADS.

Criterios diagnósticos de RADS
Ausencia patología respiratoria previa
Aparición de los síntomas tras una exposición accidental puntual
Exposición a un gas, humo o vapor que estuviera presente en concentraciones elevadas y tuviera cualidades irritantes
Inicio de los síntomas dentro de las primeras 24 h tras la exposición y persistencia durante al menos 3 meses
Síntomas de asma: tos, sibilancias y disnea
Evidencia objetiva de asma bronquial (metacolina)
Descartar otro tipo de enfermedad pulmonar

Figura 1: Clasificación del asma relacionado con el trabajo.

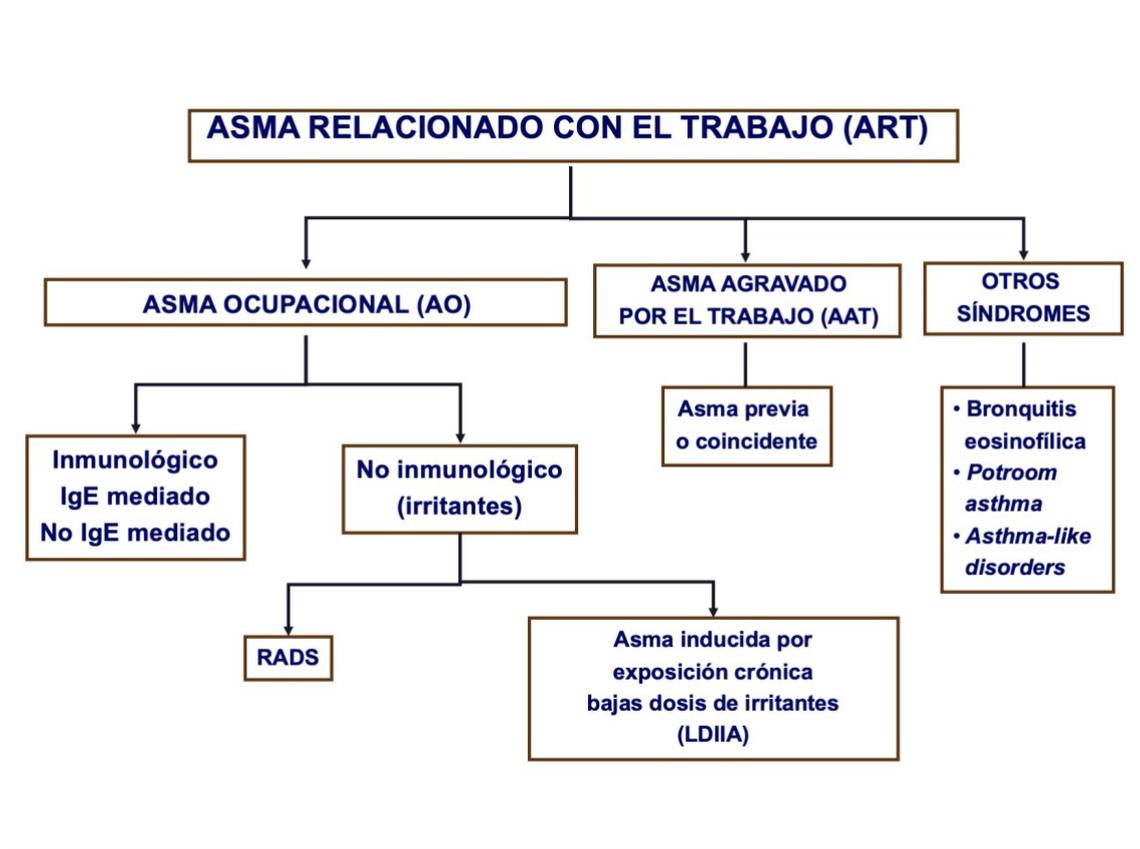
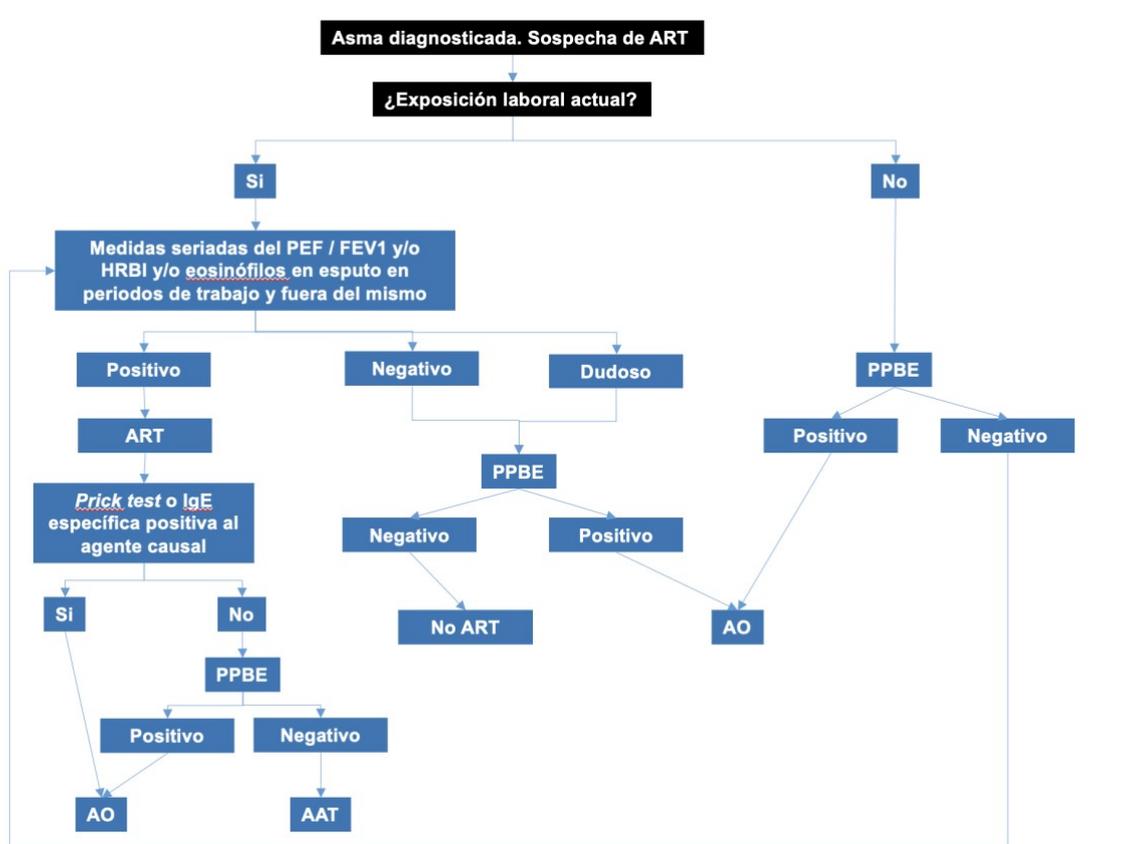


Figura 2: Cabina para la realización de pruebas de provocación bronquial específica.



Figura 3: Algoritmo diagnóstico del asma relacionada con el trabajo (ART), también útil para la distinción entre un asma ocupacional (AO) inmunológica y un asma agravada por el trabajo (AAT). PPBE: Prueba de provocación bronquial específica.



Tema 13. Tratamientos alternativos en el asma grave

Carolina Cisneros. Neumología. Hospital de la Princesa

En los últimos años, hemos asistido a una auténtica revolución en el tratamiento del asma grave de la mano de los anticuerpos monoclonales. Hasta hace unos años, los pacientes con asma grave precisaban de corticoides sistémicos e incluso teofilinas cuando el tratamiento inhalado no conseguía el control de la enfermedad, pero en las últimas décadas el conocimiento de los diferentes perfiles clínicos o fenotipos de asma nos han ayudado a clasificar a nuestros pacientes según el perfil inflamatorio y a elegir el tratamiento biológicos más adecuado. Una mayoría de pacientes con asma grave tienen un perfil inflamatorio T2 alto para los que disponemos en la actualidad de diferentes anticuerpos monoclonales que han demostrado eficacia y seguridad. Sin embargo, un porcentaje no desdeñable de nuestros pacientes o bien, no son elegibles para estos tratamientos por presentar un fenotipo T2 bajo o bien, presentan alguna característica o enfermedad asociada que hace que no tengan una respuesta adecuada a los mismos.

Existen otros tratamientos probados en los últimos años que también han demostrado eficacia y se utilizan en este perfil de pacientes no T2 o con mala respuesta a biológicos, como son: la termoplastia bronquial, los macrólidos, el tratamiento de la obesidad mediante cirugía bariátrica o incluso el roflumilast.

TERMOPLASTIA BRONQUIAL

La termoplastia es un procedimiento descrito hace más de 10 años, que consiste en la aplicación de energía térmica en la pared bronquial, a través de un broncoscopio, mediante un tubo flexible acabado en un balón autoexpandible conectado a un generador de radiofrecuencia, que pretende producir una

ablación en el músculo liso para disminuir su grosor y mejorar la hiperrespuesta bronquial.

Los primeros estudios de Cox y cols. (1), en pacientes con asma moderada a grave en los que ven mejoría en la tasa de exacerbaciones moderadas, con mejoras en la puntuación de síntoma, calidad de vida, el pico espiratorio matutino y necesidad de medicación de rescate. Se describieron un mayor número de eventos adversos en los días posteriores a la termoplastia frente al grupo control, pero fueron similares en los meses posteriores. La FDA aprueba este procedimiento en 2010 tras los resultados del estudio AIR2 (2)

En 2014, Torrego y cols. (3) publican una revisión Cochrane en la que concluyen que la termoplastia bronquial proporciona un beneficio clínico modesto en la calidad de vida y menores tasas de exacerbación, pero sin diferencias significativas en el control de la enfermedad. Presenta un mayor número de efectos adversos aunque con un perfil de seguridad razonable. Comentan que la calidad de la evidencia es moderada y recomiendan realizar registros de pacientes en centros independientes.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan realizarlo de manera individualizada en situaciones especiales y preferiblemente dentro del contexto de la investigación clínica.

Recientemente se han publicado nuevos datos sobre esta técnica (4). Un estudio de 40 pacientes con asma grave a los que se aleatoriza a, termoplastia inmediata o termoplastia tardía (a los 6 meses) con su tratamiento médico habitual. Demuestran que la cantidad de masa de músculo liso bronquial disminuye tras el tratamiento con termoplastia y se producen mejorías en la calidad de vida y en el control del asma. Los autores observan que la respuesta al tratamiento con termoplastia se relaciona con la IgE y los eosinófilos pero no con la cantidad de masa del músculo liso bronquial.

Tenemos ya datos de seguridad a 10 años (5) que muestran cómo se mantiene el efecto comparando la proporción de los participantes que tuvieron exacerbaciones graves durante el primer y quinto año después del tratamiento de termoplastia bronquial con la proporción de participantes que tuvieron exacerbaciones graves durante el periodo de 12 meses antes del procedimiento.

La seguridad en el estudio se evaluó mediante tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) mediante la ausencia de bronquiectasias o estenosis bronquial posterior.

La GEMA 5.2 (6), la recomienda como una opción a considerar en aquellos pacientes con fenotipos no T2 o en los T2 en los que haya fracasado el tratamiento con anticuerpos monoclonales, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica y que se realice en centros con experiencia.

MACRÓLIDOS

Los macrólidos constituyen un grupo de antibióticos a los que se les ha atribuido un efecto inmunomodulador en el pasado. Es por ello que, hace años que se ha explorado su posible efecto beneficioso en enfermedades respiratorias crónicas como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El estudio AZISAST (7) no demostró diferencias en la tasa de exacerbaciones graves y de infecciones respiratorias en pacientes con asma en tratamiento con dosis alta de corticoide inhalado, tratados con azitromicina 250 mg 3 veces en semana. Sin embargo, se observó que sí se producían mejoras en el sub-grupo de pacientes con asma no eosinofílica, lo que llevó a realizar otros estudios posteriores.

Otro estudio (8) el AMAZES, si demostró una reducción de las exacerbaciones en los pacientes con asma no controlada a pesar de dosis medias-altas de corticoides inhalados, tras el tratamiento durante 48 semanas con azitromicina 500 mg 3 veces en semana sin que aumentaran las infecciones respiratorias y además, se vio que esta mejora ocurría tanto en pacientes con perfil T2 alto como en los T2 bajo.

Un estudio reciente de coste-utilidad (9) concluye que, el añadir azitromicina a los pacientes con asma no controlada con tratamiento con corticoides inhalados a dosis medias altas resuta coste-efectivo.

Actualmente la GEMA 5.2 recomienda su uso en pacientes exacerbadores con asma no T2.

ROFLUMILAST

Roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 que se administra una vez al día por vía oral y que ha demostrado tener cierta actividad antiinflamatoria en modelos preclínicos de asma y de EPOC.

En un estudio fase 2/3 (10), roflumilast a dosis de 500 mg una vez al día, demostró un incremento del FEV1 de hasta 400 ml.

Se sigue investigando sobre los posibles mecanismos por los que roflumilast podría tener un papel en el fenotipo asma-EPOC (ACO). Algunos estudios han mostrado efectos en reducción de la broncoconstricción, mejora del aclaramiento mucociliar y del fenómeno de remodelación entre otros (11)

Posteriormente se han llevado a cabo otros estudios tanto en asma como en EPOC, si bien fue autorizado su uso en EPOC fenotipo bronquitis crónica con exacerbaciones frecuentes, no llegó a tener autorización de uso en asma.

Las actuales guías de práctica clínica no lo incluyen en los tratamientos indicados para el asma si bien en algunos casos de pacientes no respondedores a otros tratamientos y con perfil neutrofílico se podría probar.

REDUCCIÓN PONDERAL: CIRUGÍA BARIÁTRICA

Sabemos que los pacientes con obesidad presentan un peor control de la enfermedad. En un principio se consideró la obesidad como un fenotipo diferente de asma que tenía una peor respuesta al tratamiento con corticoides. Actualmente se considera la obesidad como una comorbilidad que complica el control de la enfermedad, si bien parece tener otros mecanismos o vías inflamatorias implicadas.

Sabemos que los pacientes asmáticos obesos presentan un mayor riesgo de exacerbaciones y una peor respuesta a los corticoides inhalados.

Existen estudios que evalúan la pérdida de peso en programas de intervención múltiple con dieta, ejercicio y educación para cambiar conductas alimentarias, pero el grado de evidencia no es muy alto pues son grupos con pocos pacientes (12).

Estudios con cirugía bariátrica (13) en un grupo reducido de pacientes logra mejorías en la hiperrespuesta bronquial, los volúmenes pulmonares y el control del asma.

Un estudio muestra que la reducción del peso con dieta (con o sin ejercicio) en un 510%, mejora la calidad de vida y el control del asma (14).

Bibliografía

1. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007; 29: 356: 1327-37.
2. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, de Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:116–24.
3. Torrego A, Sola I, Muñoz AM, Roque I, Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;(3):CD009910.
4. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, Ten Hacken NHT, Weersink EJM, Roelofs JJTH, et al. Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. *The TASMA*

- Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15; 203(2): 175-84.
5. haudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(5): 457-66.
 6. GEMA 5.2. Disponible en: www.gemasma.com.
 7. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68: 322–9.
 8. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390:659–68.
 9. O'Neill C, Gibson PG, Heaney LG, Upham JW, Yang IA, Reynolds PN, Hodge S, Jenkins CR, Peters M, Marks GB, James AL, Simpson JL. The cost-effectiveness of azithromycin in reducing exacerbations in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2021; 57(2):2002436.
 10. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, Leichtl S, Bredenbröcker D. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(5):679-86.
 11. Zhang X, Chen Y, Fan L, Ye J, Fan J, Xu X et al. Pharmacological mechanism of roflumilast in the treatment of asthma–COPD overlap *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12 2371–2379.

12. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann American Thoracic Soc* 2019; 16:613-625.
13. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Pourier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012; 106:651-660.
14. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:36-49.

Tema 14. EMPODERAMIENTO DEL PACIENTE ASMATICO

Dr. Francisco Javier Alvarez Gutiérrez

Unidad de Asma UMQER Virgen del Rocío. Sevilla

1. Introducción

La asociación Médica Mundial aprobó en su 68ª Asamblea General, celebrada en octubre del 2017 en Chicago, una nueva versión de la Declaración de Ginebra, equivalente del juramento hipocrático, de carácter básicamente ético, que hacen aquéllos que se gradúan en Medicina. La actualización supuso la incorporación de dos conceptos clave como son la autonomía del paciente y el cuidado de la salud del propio profesional¹. Otros aspectos fueron revisados como la relación médico-paciente, la confidencialidad y el respeto por los maestros y colegas, de acuerdo con los cambios y la evolución actual de la profesión médica.

“Respetaré la autonomía y dignidad del paciente” se convierte en la frase más novedosa de la Declaración revisada. Con ella se completan los cuatro principios fundamentales de la ética médica que todo profesional debe aplicar: principio de autonomía, principio de beneficencia, principio de no maleficencia y principio de justicia.

Así, en el nuevo texto el médico no consagra sino “dedica su vida al servicio de la humanidad”. y no sólo velará por la salud del paciente sino también por su bienestar.

Esta nueva visión del juramento de Hipócrates destaca como compromiso precisamente el tema que vamos a exponer hoy.

2. Definiciones

Según la Real Academia de la Lengua el término *empoderar* tiene las siguientes acepciones²:

1. “Hacer poderoso o fuerte a un individuo o grupo social desfavorecido”; 2. “dar a alguien autoridad, influencia o conocimiento para hacer algo”, “apoderar”.

El segundo significado posiblemente es el que se adapta más a lo que consideramos hoy empoderamiento de los pacientes.

El término empoderamiento se ha popularizado en los últimos tiempos. El concepto, sin embargo, viene de lejos: nació hacia la década de 1970 asociado al proceso de fortalecer los derechos y capacidades de las personas o las comunidades vulnerables, haciéndoles ganar confianza y protagonismo. Según esta filosofía, los seres humanos deben tener acceso a los recursos y a las decisiones que afectan a sus vidas.

Hace unos años el concepto de empezó a aplicar en el sector de la salud. Se afirma que el empoderamiento en salud pública proviene de los principios que sustentan las cartas de promoción de la salud mundial iniciadas por Alma-Ata en 1978³, las cuales impulsaron la salud pública hacia un enfoque de justicia social con promoción de la salud. Se considera que el empoderamiento implica un cambio en las relaciones de poder que existen actualmente entre paciente/persona y profesional de la salud⁴. En ese caso se alude a la asunción de un rol activo del ciudadano respecto de la gestión de su propia salud. El sistema sanitario ha relegado al ciudadano tradicionalmente a un lugar más bien pasivo: el paciente se limitaba a ser cuidado, mientras que los profesionales sanitarios tomaban decisiones en exclusiva y se hacían responsables de los resultados.

Desde entonces son múltiples las definiciones que se han planteado en relación con el empoderamiento. En una revisión publicada en el año 2016⁵ se examina la literatura y finalmente seleccionan 29 artículos que tratan este tema. En este artículo se incluyen hasta 17 definiciones de empoderamiento. También se exponen 10 dimensiones a considerar, que van desde la participación en la toma de decisiones, a la adquisición de conocimientos, toma de control, motivación, confianza, autocuidado etc. Finalmente se incluyen 10 instrumentos de medida, mayoritariamente específicos de patologías como la diabetes, cáncer, salud mental o genética clínica⁵.

Sin embargo, la definición más extendida que esquematiza bien lo anteriormente indicado y que más consideraremos es la planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶ que define empoderamiento del paciente como un *“proceso mediante el cual las personas adquieren un mayor control sobre las decisiones y acciones que afectan su salud. Para ello, los individuos y las comunidades necesitan desarrollar habilidades, tener acceso a la información y a los recursos y la oportunidad de participar e influir en los factores que afecta a su salud y bienestar”*. La OMS afirma que mediante el empoderamiento del paciente se puede mejorar considerablemente la calidad de la atención de la salud.

En definitiva, e independientemente de los matices en las definiciones, el empoderamiento del paciente implica un cambio de mentalidad y la erradicación de ciertas costumbres muy arraigadas en el sistema. Un paciente empoderado es un paciente con capacidad para decidir, satisfacer necesidades y resolver problemas, con pensamiento crítico y control sobre su vida.

Comentaremos brevemente los puntos esenciales en los que se detallan las condiciones para que un paciente esté empoderado.

3. Visión del empoderamiento desde el paciente y sus asociaciones

En este tema, como no puede ser de otra forma, es fundamental el planteamiento según la visión de los pacientes. En esta línea ha habido diversas iniciativas en el mundo. Una de las más interesantes y que han tenido mayor difusión es la iniciativa planteada por el Foro Europeo de Pacientes (EFP), organización no gubernamental independiente y sin ánimo de lucro que agrupa a las organizaciones de pacientes de toda Europa y de todas las áreas de la enfermedad. Esta organización planteó en el año 2017 un decálogo denominado

“carta europea del empoderamiento de los pacientes”⁷ que incluye, desde la perspectiva del paciente las propuestas e inquietudes para llegar a conseguir esta nueva forma relación sanitaria. Además, esta organización participó en el 2014 el estudio denominado “empathia”^{8,9} que fue el primer estudio de manejo de empoderamiento del paciente financiado por la Comisión Europea. Este estudio identificó tres áreas claves de empoderamiento: información/educación (denominado alfabetización sanitaria); toma de decisiones compartidas; y autogestión. Estas áreas se refuerzan mutuamente, se complementan y, hasta cierto punto, se solapan. Los aspectos de empoderamiento incluyen también la autoeficacia, autoconciencia, la confianza y las habilidades de afrontamiento.

Además, en el documento publicado por el EFP se especifican las características del empoderamiento de los pacientes. Así se indica que es un proceso (no es estático), hay grados de empoderamiento, no es lineal (puede avanzar o retroceder), es dependiente del contexto, puede ser tanto individual (propio paciente) como colectivo (la comunidad de pacientes) y no debe ser impuesto por otro, pero debe ser facilitado.

4. Empoderamiento en el asma bronquial. Contribución desde SEPAR.

El asma bronquial es una de las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes. A pesar de los tratamientos eficaces disponibles, los porcentajes de falta de control son aún muy elevados. Por tanto, es una patología en la que se podrían aplicar lo anteriormente considerado, teniendo como resultado posiblemente un mejor control de la enfermedad. Como hemos señalado un paciente empoderado es alguien con capacidad para decidir, satisfacer necesidades y resolver problemas, con pensamiento crítico y control sobre su vida. Todo ello se consigue, en primer lugar, con el conocimiento. Si habitualmente se indica que la información es poder, un paciente asmático empoderado tiene que ser un paciente informado; ha de disponer de las nociones suficientes para entender las características esenciales de su enfermedad y el tratamiento más indicado para mejorar y conseguir el control. Es fundamental, por tanto, que los profesionales que nos dedicamos a esta patología transmitamos estos conocimientos y habilidades. La colaboración del paciente permite personalizar los tratamientos, adaptarlos a las condiciones de vida de cada individuo y aumentar su cumplimiento y seguridad. El profesional se tiene que asegurar que el ciudadano entiende correctamente la información y que sabrá utilizarla en el momento y modo adecuado. El hecho de delegarle parte de la responsabilidad implica que se haga cargo de él mismo con la máxima autonomía y confiar en que será capaz de advertir una incidencia, si se produce, y transmitirla a los profesionales. Además, se ha demostrado que confiar de esta forma en el paciente tiene globalmente efectos positivos en su recuperación.

Desde la neumología y SEPAR se han liderado múltiples actividades y elaborados documentos que son referentes para mejorar no sólo el conocimiento de esta enfermedad, sino para avanzar en una completa educación y autocontrol por parte del paciente. En este sentido destacan la guía GEMA¹⁰, que además de incluir en el propio texto dirigido a profesionales de la salud las recomendaciones para una correcta educación y autocontrol de la enfermedad, incluye un documento específico dirigido a los pacientes (GEMA pacientes¹¹),

con información fundamental, de calidad y en lenguaje comprensible sobre esta patología.

Por otro lado, desde SEPAR-pacientes¹² se han realizado múltiples iniciativas (Aulas Respira, congresos anuales con pacientes, cursos de formación de asociaciones de pacientes.) y elaborados documentos, hojas informativas sobre asma para una mejor información/conocimiento de la enfermedad. Esta misma labor se ha venido realizando desde hace años desde el área de asma y desde el área de enfermería de SEPAR (con el documento emblemático dirigido a pacientes “controlando el asma”¹³) y otros documentos fundamentales publicados en los últimos años.

Así desde las áreas de asma /enfermería y el foro autonómico de asma se publicó recientemente el documento de consenso de enfermería en asma 2020¹⁴, en el que participaron un número elevado de expertos en la materia.

En este documento se llega a unas conclusiones/recomendaciones consensuadas por los participantes, en el tema que exponemos. Así, en el capítulo “*educación en el manejo del tratamiento y control de la enfermedad*” se incluyen un total de 8 recomendaciones de educación y 6 específicas de automanejo de la enfermedad, con un amplísimo consenso (en la mayoría cercano o con el 100% de acuerdo de los participantes).

Dentro de las recomendaciones específicas de automanejo destacan aseveraciones como : *“es imprescindible promover la autonomía del paciente asmático en el manejo de su enfermedad”*, con un 100% de consenso; *“los planes de automanejo para mejorar el control del asma son más eficaces que el cuidado rutinario por si mismo”* (92.1% de consenso); *“los tres componentes claves de un programa de automanejo son: la educación del paciente, la entrega de un plan de acción escrito, y las revisiones periódicas por el profesional de enfermería especializada”* (96.1% de consenso); *“el paciente debe participar activamente en el diseño del plan de acción, junto al personal sanitario. Esto asegura que este plan es comprendido y aceptado”* (98.7% de consenso); *“las nuevas tecnologías, incluidas las aplicaciones para dispositivos móviles, pueden ayudar en el manejo del asma, pero un profesional sanitario debe comprobar previamente que su uso sea comprendido por el paciente”* (98.7% de consenso)

En este tema de nuevas tecnologías, desde el propio Foro autonómico de asma se desarrolló una Apps dirigida a pacientes (descargable como “Foro Asma”) en la que se incluyen además de múltiples contenidos informativos sobre la enfermedad, dispositivos de inhalación, nivel de pólenes o contaminación en cada zona, etc., la posibilidad de registro de síntomas y de Flujo espiratorio máximo.

Conclusiones:

Hasta hace poco y aún ahora en muchos sistemas de salud, las organizaciones sanitarias se caracterizaban por un modelo paternalista con poca participación del ciudadano. El modelo de empoderamiento, por el contrario, se basa en la participación del paciente tanto a la hora de tomar decisiones, como en el autocuidado. Es también un modelo que contribuirá, sin duda, a aligerar y mejorar la eficiencia del sistema, puesto que los trastornos crónicos son los que

más recursos consumen y los que, por naturaleza, dependen en gran parte del cuidado que tengan los enfermos de sí mismos, de la elección respecto a los hábitos de vida, sobre todo en lo referente al ejercicio físico, la alimentación y por la correcta adhesión a los medicamentos. Este punto (la adhesión) como conocemos es clave y fundamental para el correcto control de una patología inflamatoria crónica como es el asma bronquial. De tal manera es importante que el grado de implicación del paciente suele ser determinante en el balance de efectividad global del tratamiento. Unos usuarios más informados y más responsables mejorarían el sistema.

Pero ¿cómo se puede pasar de la teoría a la práctica asistencial? Seguramente tiene que empezarse por medir el valor real añadido que el empoderamiento del paciente puede aportar y, a partir de ese punto, promover un cambio de mentalidad entre la ciudadanía y los profesionales del sector. En todo caso lo que es evidente es que hay que incorporar al paciente como agente activo en el sistema sanitario y procurar que esté dispuesto a cooperar y corresponsabilizarse de su salud.

Bibliografía:

1. Declaración de ginebra <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-ginebra/> revisado septiembre 2022.
2. Real Academia de la Lengua <https://dle.rae.es/empoderar> revisado septiembre 2022
3. The Pan American Health Organization Promoting Health in the Americas DECLARACION DE ALMA-ATA <https://bit.ly/3HSmOKV> revisado septiembre 2022
4. <https://recainsa.org/analisis-de-las-definiciones-de-empoderamiento-del-paciente-yla-importancia-de-este-en-la-salud-digital/> revisado septiembre 2022.
5. Cerezo PG, Juvé-Udina ME, Delgado-Hito P. Concepts and measures of patient empowerment: a comprehensive review. Rev Esc Enferm USP. 2016;50(4):664-671. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000500018>
6. World Health Organization. Regional Office for Europe. Health 2020 policy framework and strategy document [Internet]. Geneva: WHO; 2012 . Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/170093/RC62wd08-Eng.pdf
7. [Carta sobre el Empoderamiento de los Pacientes](https://www.eupatient.eu) <https://www.eupatient.eu>
8. [Toolkit for Patient Organisations on Patient Empowerment](https://www.eupatient.eu) <https://www.eupatient.eu>
9. http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/empathie_frep_en.pdf
10. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2 2022. https://drive.google.com/file/d/1dbh_zh-V_aSVm_0bl1Gco0ISQ4w9j1xn/view

11. Gema para pacientes
[https://issuu.com/separ/docs/gema_para_pacientes?mode=window&background Color=%23222222](https://issuu.com/separ/docs/gema_para_pacientes?mode=window&background%20Color=%23222222)
12. SEPAR-pacientes. <http://www.separ.es/node/682>
13. Controlando el asma
[https://issuu.com/separ/docs/controlando_el_asma?mode=window&background Color=%23222222](https://issuu.com/separ/docs/controlando_el_asma?mode=window&background%20Color=%23222222)
14. P. Vaquero-Lozano, I. Lassaletta-Goñi, J. Giner-Donaire et al. Open Respiratory Archives 3 (2021) 100079
<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.100079>

Tema 15. ¿Como aplicar este conocimiento en la práctica clínica? I

Curso sobre aspectos clave en el manejo del asma bronquial Cátedra de enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Universidad Alcalá.

Vicente Plaza

Neumología del hospital de Sant Pau de Barcelona

Se tiene la falsa creencia de que las guías de práctica clínica (GPC) tienen un impacto limitado, pues son escasamente seguidas por los profesionales. Sin embargo, en el ámbito del asma, entre otros efectos positivos, su aparición ayudó a poner orden y a unificar criterios y términos (definiciones de criterios de gravedad, control y exacerbación, por ejemplo), antes de su aparición era literalmente un caos, cada autor utilizaba sus propios criterios. Y cuando se siguen, tienen un indudable efecto beneficioso. Hace unos años demostramos que cuando se aplican las recomendaciones terapéuticas recomendadas en la GINA (Global INitiative for Asthma) a un grupo de pacientes que sobrevivieron a una exacerbación de asma de riesgo vital, su evolución posterior era significativamente mejor, en comparación con la de los que se les siguió según práctica clínica habitual¹.

La GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) es una GPC independiente basada en la evidencia, elaborada por un grupo de expertos que representan a 17 sociedades científicas nacionales e internacionales². Pretende ser clara, concisa y útil para la práctica clínica. Es hoy la guía de referencia en asma en el mundo de habla hispana. En una encuesta realizada años atrás es ampliamente conocida e incluso seguida por una gran mayoría de profesionales sanitarios de nuestro país³. Otro estudio reveló que cuando se comparaba, mediante la herramienta AGREE, con otras GPC editadas en todo el mundo, era una de las mejor valoradas⁴.

Para que una GPC sea aplicada y seguida por los profesionales sanitarios a los que va dirigida, debe contemplar tres pasos secuenciales indispensables: difusión, implementación y evaluación. La difusión de una GPC (mediante publicaciones médicas y científicas, correos, talleres, simposios y herramientas informáticas mediante Internet) es ineficaz si no se acompaña de una adecuada implementación⁵⁻⁷.

Para la correcta aplicación e implementación de una GPC, Graham propone planificar dicho plan de forma escalonada y estructurarlo en una serie de pasos, para trasladar el conocimiento en acción (“knowledge-to-action”)⁸. El Plan de Difusión e Implementación de la GEMA se basa en parte en dichos supuestos y contempla las siguientes 8 acciones:

1. Territorio sanitario concreto. Para la implementación se acotará una realidad territorial sanitaria específica, definida por la asignación de una determinada zona a un hospital de referencia y los diversos equipos de atención primaria que lo conforman.
2. Análisis de las necesidades y carencias locales. Se efectuará una auditoria con el objeto de detectar los puntos débiles y carencias en la asistencia de la enfermedad en dicho territorio.
3. Comité ejecutivo. Se creará un grupo multidisciplinar de expertos en la enfermedad, pertenecientes al territorio donde se efectuará la implementación. Estará formado por médicos expertos (neumólogos, alergólogos, atención primaria y pediatría) en asma y representantes solventes del ámbito de la enfermería y de farmacia de la zona.
4. Elaboración de un documento funcional basado en la GEMA. El Comité Ejecutivo adaptará las evidencias y recomendaciones de la GEMA a la realidad asistencial local, en función de la dotación de recursos del área, tipo de profesionales y su nivel de preparación.
5. Recursos materiales. Se deberá disponer de un mínimo de recursos materiales en el territorio para garantizar su aplicación. Concretamente: espirometrías (de calidad en todo el territorio) en todos los centros; historia clínica electrónica (HCE) compartida entre niveles asistenciales; cuestionarios de síntomas de asma estandarizados (ACT, ACQ); dispositivos de inhalación placebo, para la instrucción de la técnica de inhaladores del programa de educación; una Unidad de Asma especializada hospitalaria acreditada, con una dotación técnica mayor (pruebas de broncoprovocación, FENO, pruebas cutáneas alérgicas, TC tórax).
6. Plan de formación. Se efectuará una intervención educativa en asma en todos los profesionales del área, tanto médicos, como personal de enfermería.

7. Plan de incentivación del profesional. Se implicará a las autoridades gerenciales para promover la adhesión de los profesionales sanitarios con el Plan de Implementación, mediante la recomendable incentivación que la favorezca.
8. Plan de evaluación y seguimiento. Para medir el impacto del Plan de Implementación se emplearán una serie de indicadores de resultados en salud (“health outcomes”), con el fin de determinar si se alcanzaron los objetivos propuestos y establecer los oportunos ajustes si no se consiguieron. Para ello, un grupo multidisciplinar de expertos, participantes en GEMA, consensuó las siguientes: 1. Confirmación diagnóstica mediante espirometría con prueba broncodilatadora; 2. Estudio de sensibilización en asma alérgica; 3. Deshabitación tabaquismo; 4. Plan educativo pacientes con asma. 5. Tratamiento de elección en el asma persistente; 6. Tratamiento del asma en la mujer embarazada; 7. Seguimiento periódico de los pacientes; y 8. Registro periódico de las exacerbaciones⁹.

Para que el documento local derivado de la GEMA tenga éxito, debe ser difundido ampliamente entre los profesionales sanitarios del territorio en donde se implementará la guía. Además, el documento debe ser sencillo en su redacción y dimensión, de autoría múltiple de redactores de diferentes disciplinas y especialidades, ampliamente difundido y adaptado para los diferentes niveles de conocimiento de la enfermedad de los profesionales a los que va dirigido.

En este sentido, recientemente hemos elaborado documentos sencillos que recogen las ideas esenciales, adaptados para su aplicación en atención primaria, como por ejemplo el reciente proyecto COMETA (CONtrol como META en la era de la telemedicina en asma)^{10,11}. Texto que propone cinco acciones concretas para efectuar una visita telemática de calidad, concretamente: determinar el control del asma de forma objetiva; evaluar la adhesión terapéutica con un método validado; simplificar el tratamiento, considerando las preferencias de los pacientes; ajustar el tratamiento de mantenimiento según las recomendaciones de GEMA; y efectuar un seguimiento periódico del paciente concertando la siguiente visita.

Finalmente, una reciente experiencia exitosa de aplicación de GEMA en un territorio sanitario concreto, la efectuó la Dra. Sandra Dorado Arenas (Neumología, Hospital de

Galdakao). En su Tesis Doctoral presentada en 2021 (Evaluación clínica, económica y de satisfacción de una red asistencial de asma. Estrategia coordinada y multidisciplinar entre Atención Primaria y Neumología)¹², siguió y evaluó el programa de implementación local recomendado en GEMA. Al año de su aplicación, constató una mejoría significativa en los siguientes indicadores de calidad asistencial: confirmación diagnóstica mediante espirometría con prueba broncodilatadora; deshabituación del tabaquismo; administración de un plan educativo para los pacientes; tratamiento de elección correcto del asma persistente; y seguimiento periódico de los pacientes.

Bibliografía

1. Gema R Trigo, Vicente Plaza, Joaquin Sanchis y César Picado. El tratamiento según las Guidelines of the Global INitiative For Asthma (GINA) reduce la morbimortalidad de los pacientes con asma de riesgo vital. Arch Bronconeumol 2008;44(4):192-6.
2. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en: www.gemasma.com.
3. Vicente Plaza, Ignasi Bolívar, Jordi Giner, María Antonia Llauger, Antolín LópezViña, Joaquín Sanchis, Montserrat Torrejón, José Ramón Villa. Opinión, conocimientos y nivel de seguimiento referido por los profesionales sanitarios españoles de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Proyecto GEMA-TEST. Arch Bronconeumol 2008; 44(5):245-51.
4. Acuña-Izcaray, Agustín; Sánchez-Angarita, Efraín; Plaza, Vicente; Rodrigo, Gustavo; Montes de Oca, María; Gich, Ignasi; Bonfill, Xavier; Alonso-Coello, Pablo. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. Chest 2013 ; Aug;144(2):390-7
5. Kryworuchko J, Stacey D, Bai N, et al. Twelve years of clinical practice guideline development, dissemination and evaluation in Canada (1994 to 2005). Implement Sci 2009; 4: 49.
6. Plaza V, Bellido-Casado J, Alonso-Coello P, Rodrigo G. Guías de Práctica Clínica para el asma. Luces y sombras. Arch Bronconeumol 2009;45(Supl1):25-9.
7. Boulet LP, J. FitzGerald M, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T and Bateman ED. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J 2012; 39: 1220–29.
8. Graham ID, Logan J, Harrison MB, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? J Contin Educ Health Prof 2006; 26: 13–24.
9. Quirce S, Delgado J, Entrenas LM, Grande M, Llorente C, López A, et al.; ASMAFORUM II Group. Quality Indicators of Asthma Care Derived From the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA 4.0): A Multidisciplinary Team Report. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017; 27(1): 69-73).

10. Almonacid C, Blanco-Aparicio M, Domínguez-Ortega J, Giner J, Molina J, Plaza V; en representación del grupo de trabajo COMETA. Teleconsulta en el seguimiento del paciente con asma. Lecciones tras la COVID-19 [Teleconsultation in the follow-up of the asthma patient. Lessons after COVID-19]. Arch Bronconeumol. 2021 Jan;57:13-14.
11. Almonacid Sánchez C, Blanco-Aparicio M, Domínguez-Ortega J, Giner Donaire J, Molina Paris J, Sánchez Marcos N, Plaza V. Validation of the algorithm for the monitoring and control of asthma through telemedicine. The Consensus COMETA Project. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 Jun 27:0. doi: 10.18176/jiaci.0841.
12. Dorado Arenas, Sandra. Tesis Doctoral: Evaluación clínica, económica y de satisfacción de una red asistencial de asma. Estrategia coordinada y multidisciplinar entre Atención Primaria y Neumología. Universidad del País Vasco. Bilbao, Octubre 2021.

