



Todo de asma

Coordinadora: **Dra María Isabel Rojo Gutiérrez**



Todo de asma

Todo de asma

Coordinadora

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Comité editorial

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez, Dra. Carol Vivian Moncayo Coello,
Dr. José Antonio Ortega Martell, Dra. Patricia Latour Staffeld,
Dra. Anahí Yáñez, Dra. Sandra Nora González Díaz,
Dr. Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia



Todo de asma

Dirección general: Lic. Georgina González Tovar

Dirección editorial: Lic. María Teresa Dávila

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano, SNI I (capítulos 1-6, 8, 10-20, 23-42, 44-47) y Pablo Romero Morelos, SNI I (capítulos 7, 9, 21, 22 y 43)

Diseño de portada, diseño y formación de interiores, trazado de tablas y gráficas: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

ISBN:

1a. edición marzo de 2023

©2023 Lettr@ G SA de CV

Retorno 55 núm. 2, int. C

Colonia Avante, alcaldía Coyoacán

Ciudad de México, CP 04460

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G SA de CV ni de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Contenido

Comité editorial
Colaboradores
Prólogo

Parte 1. Generalidades en asma

Capítulo 1. Definición y epidemiología del asma. Mónica Alethia Cureño Díaz, Víctor Hugo Gutiérrez Muñoz, Miguel Ángel Loyola Cruz

Capítulo 2. Clasificaciones de asma, fenotipos y endotipos. José Antonio Ortega Martell, Rosa Elena Huerta Hernández

Capítulo 3. Fisiopatología del asma. Jorge Salas Hernández, Monserrat Evelia Arrollo Rojas, Erika del Carmen López Estrada

Parte 2. Actualidades en el diagnóstico

Capítulo 4. Pruebas de función pulmonar en asma. Erika Meneses Tamayo, Laura Graciela Gochicoa Rangel

Capítulo 5. Perfiles inflamatorios en asma. Ma. Guadalupe de la Eucaristía Alcalá Padilla, María Gabriela Avelar Bribiesca, Gabriela Gaxiola de Alba

Capítulo 6. Diagnóstico resuelto por componentes y su impacto en asma. César Fireth Pozo Beltrán, Jesús Fernando Ledezma Ortega, Bárbara Elizondo Villarreal

Capítulo 7. Biomarcadores en asma. Sandra Nora González Díaz, Cindy Elizabeth de Lira Quezada, Carlos Macouzet Sánchez

Parte 3. Asma en situaciones especiales

Capítulo 8. Asma en pediatría. María del Carmen Cano Salas, Claudia Garrido Galindo, Hegel Rodolfo García Gutiérrez

Capítulo 9. Asma del adulto. David Hugo Ramírez San Juan, José Antonio Ortega Martell, Rosa Elena Huerta Hernández

Capítulo 10. Asma del adulto mayor. María Isabel Rojo Gutiérrez, Diego Ballesteros González, Patricia Lattour Staffeld

Capítulo 11. Embarazo y asma. María Antonia Rivera Gómez, Roberto Montaña Paz

Capítulo 12. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos y asma. María de la Luz Hortensia García Cruz, Cristina Leticia Aguilar Pérez, Marcos Alejandro Jiménez Chobillon

Capítulo 13. Asma ocupacional. Martín Bedolla Barajas, Jaime Morales Romero

Capítulo 14. Ejercicio y asma. Alejandra Macías Weinmann, Nathalie Acuña Ortega, Rosa Ivett Guzmán Avilán

Capítulo 15. Obesidad y asma. Blanca Estela del Río Navarro, Ignacio Ortiz Aldana, José de Jesús Leija Martínez, José Ignacio Ortiz Razo

Capítulo 16. Tabaquismo y asma. Adrián Rendón, Julio Edgardo González Aguirre, Berenice Soto Monciváis

Parte 4. Asma y sus diferentes presentaciones en gravedad

Capítulo 17. Asma severa. Juan Valente Mérida Palacio, Pablo Manuel Mérida Rodríguez

Capítulo 18. Abordaje práctico del asma grave. Tomás Velarde Domínguez

Capítulo 19. Abordaje por radiología e imagen del asma grave. Gaspar Alberto Motta Ramírez

Capítulo 20. Crisis asmática en pediatría. Carlos García Bolaños

Capítulo 21. Asma casi fatal. Luis Antonio Gorordo Delsol, Edgardo Hernández Vargas

Parte 5. Fenómenos que modifican la expresión del asma

Capítulo 22. Comorbilidades metabólicas y asma. César Daniel Alonso Bello

Capítulo 23. Epigenética. Diego Betancourt Sánchez, Eduardo Orozco Plascencia

Capítulo 24. Ambiente y cambio climático. Marilyn Urrutia Pereira, Dirceu Solé

Capítulo 25. Microbioma y nutrigenómica. Daniela Rivero Yeveerino, Chrystopherson Gengyny Caballero López, Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Capítulo 26. Virus y asma. Marylin Valentín Rostan, Benjamín Zepeda Ortega, María Isabel Rojo Gutiérrez

Capítulo 27. Relación del cáncer y el asma. María Isabel Rojo Gutiérrez, Izchel Loyo Navarrete, Carlos Chico Juárez

Parte 6. Terapéutica actual en el asma

Capítulo 28. Control ambiental en asma alérgica. Elías Medina Segura, Guillermo Arturo Guidos Fogelbach

Capítulo 29. Control terapéutico nutricional del asma. Guillermo Alejandro Montaudón Bressantt, María Isabel Rojo Gutiérrez

Parte 7. Medicamentos

Capítulo 30. Terapia de rescate en asma. Francisco Javier Cuevas Schacht, Gabriel Gutiérrez Morales

Capítulo 31. Primera línea de tratamiento del asma. Esteroides inhalados. María Isabel Rojo Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo Coello

Capítulo 32. Terapia combinada. Carol Vivian Moncayo Coello, María Isabel Rojo Gutiérrez

Capítulo 33. Biológicos en asma. Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia, Sandra Nora González Díaz, Carlos Macouzet Sánchez

Capítulo 34. Inmunoterapia específica con alérgenos. Noel Rodríguez Pérez, Héctor Stone Aguilar, José Antonio Ortega Martell

Capítulo 35. Probióticos y prebióticos. Pablo Moreno, Gabriel Vinderola.

Capítulo 36. Tratamientos alternativos en asma. Marco Antonio Venancio Hernández, Jesús Gerardo Allen Manzur, Jorge Andrés Paniagua Santos

Capítulo 37. Dispositivos de inhalación. Saraí del Carmen Toral Freyre, Rafael Patricio Castañón Rodríguez, Angélica de Jesús Castolo Pérez

Capítulo 38. Diagnósticos diferenciales en asma: ACOS y otras enfermedades pulmonares obstructivas. Guillermo Martínez Cuevas

Capítulo 39. Utilidad de las guías de diagnóstico y tratamiento en el manejo del asma. Anahí Yáñez, Hugo Neffen

Parte 8. Abordaje del asma y comorbilidades en otras especialidades

Capítulo 40. Dermatitis atópica y asma. Miriam Puebla Miranda, Juan Antonio Vázquez Velo

Capítulo 41. Rinitis alérgica y asma. Andrés Sánchez González

Capítulo 42. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y asma. Felipe Zamarripa Dorsey, Nereo Guillermo Salas Lozano

Capítulo 43. Salud mental y asma. Eloísa Vargas Paredes, Mario César García Alanís, Miriam Guzmán Reséndiz

Capítulo 44. Psiconeuroinmunoendocrinología en asma. Ernestina Guadalupe Serrano Miranda, Sergio Antonio Estrada Parra, Azucena Rodríguez Flores

Parte 9. Aspectos que cambian la visión mundial del asma

Capítulo 45. Impacto de las escalas de Resultados Reportados por el Paciente y las aplicaciones digitales en asma. Izchel Loyo Navarrete, Beatriz López Carbajal

Capítulo 46. Visión social del asma. María Guadalupe Urueta Robledo, Mar Angélica Crescencio Villalva

Capítulo 47. Visión de la alta dirección en la toma de decisiones para incidir en las políticas públicas sobre el asma. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

Coordinadora

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez. Especialista en alergia e inmunología. Directora médica del Hospital Juárez de México, México.

Comité editorial

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez. Especialista en alergia e inmunología. Directora médica del Hospital Juárez de México, México.

Dra. Carol Vivian Moncayo Coello. Pediatra especialista en alergia e inmunología, jefa de la División de Medicina del Hospital Juárez de México, México.

Dr. José Antonio Ortega Martell. Pediatra, alergólogo e inmunólogo clínico. Coordinador de la Clínica de Alergia Pediátrica, miembro de la Organización Mundial de la Alergia y vicepresidente del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Profesor de Inmunología en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

Dra. Patricia Latour Staffeld. Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Asma, Alergia e Inmunología. Directora del Centro Avanzado de Alergia y Asma de Santo Domingo. Profesora asociada en la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, República Dominicana.

Dra. Anahí Yáñez. Especialista en alergia e inmunología clínica. Coordinadora del Comité de Asma de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Asesora médica de la Asociación Argentina de Pacientes con Asma. Expresidenta de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Directora médica del Centro de Investigaciones en Alergia y Enfermedades Respiratorias, Buenos Aires, Argentina.

Dra. Sandra Nora González Díaz. Presidenta del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Jefa del Centro Regional Alergia e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Dr. Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia. Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología del Hospital Quirón-salud Bizakia, Bilbao, España.



Colaboradores

Natalie Acuña Ortega. Profesora del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Cristina Leticia Aguilar Pérez. Internista y neumóloga adscrita al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Cancerología.

Ma. Guadalupe de la Eucaristía Alcalá Padilla. Profesora titular de Reproducción Humana del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Encargada del Servicio de Inmunoalergia del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Jesús Gerardo Allen Mansur. Especialista en alergia e inmunología clínica. Médico de base en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Torreón, Coahuila.

César Daniel Alonso Bello. Alergólogo adscrito al Servicio de Neumología y Medicina Interna del Hospital Juárez de México.

Montserrat Evelia Arroyo Rojas. Neumóloga de adultos con alta especialidad en trastornos respiratorios del dormir. Adscrita a la Clínica de Asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

María Gabriela Avelar Bribiesca. Adscrita al Servicio de Pediatría e Inmunoalergia del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Diego Ballesteros González. Residente del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital Juárez de México.

Martín Bedolla Barajas. Maestro en Ciencias. Jefe del Centro de Atención Respiratoria Integral del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Diego Betancourt Sánchez. Alergólogo pediatra. Miembro de la Mesa Directiva del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia.

Chrystopheron Gengyny Caballero López. Adscrito al Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

María del Carmen Cano Salas. Subdirectora de Enseñanza del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Rafael Patricio Castañón Rodríguez. Terapeuta respiratorio certificado.

Angélica de Jesús Castolo Pérez. Terapeuta respiratoria certificada.

Carlos Chico Juárez. Adscrito al Servicio de Medicina Interna y Neumología del Hospital Juárez de México.

Mar Angélica Crescencio Villalva. Adscrita al Servicio de Trabajo Social del Hospital Juárez de México.

Francisco Javier Cuevas Schacht. Neumólogo pediatra. Jefe de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

Mónica Alethia Cureño Díaz. Directora de investigación y enseñanza del Hospital Juárez de México.

Cindy Elizabeth de Lira Quezada. Profesora regional de Alergia e Inmunología de la Facultad de Medicina del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

Blanca Estela del Río Navarro. Jefa de Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Investigadora del Sistema Nacional de Investigadores nivel 2. Miembro del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia y del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia.

Bárbara Elizondo Villarreal. Consulta privada en Monterrey, Nuevo León.

Sergio Antonio Estrada Parra. Adscrito al Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Mario César García Alanís. Psiquiatra de enlace adscrito al Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Carlos García Bolaños. Neumólogo pediatra egresado del Centro Médico La Raza. Miembro del Colegio Mexicano de Neumología Pediátrica.

María de la Luz Hortensia García Cruz. Alergóloga e inmunóloga pediatra. Adscrita al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Hegel Rodolfo García Gutiérrez. Neumólogo pediatra con práctica privada en el Hospital Médica Sur.

Claudia Garrido Galindo. Jefa del Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Gabriela Gaxiola de Alba. Inmunóloga alergóloga adscrita al servicio de alergia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Laura Graciela Gochicoa Rangel. Médico especialista en Neumología Pediátrica con alta especialidad en Fisiología respiratoria. Jefa del Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Julio Edgardo González Aguirre. Internista, neumólogo e intensivista. Jefe de Enseñanza de Postgrado y profesor de Neumología y Medicina Interna en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, adscrito al Servicio de Neumología y Terapia Intensiva del Hospital Universitario José E. González de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Luis Antonio Gorordo Delsol. Especialista en urgencias médico-quirúrgicas y en medicina crítica. División de Apoyo a la Atención del Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Guillermo Arturo Guidos Fogelbach. Alergólogo e inmunólogo egresado del Instituto Politécnico Nacional. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía.

Gabriel Gutiérrez Morales. Neumólogo pediatra del Instituto Nacional de Pediatría.


Víctor Hugo Gutiérrez Muñoz. Adscrito al Servicio de Epidemiología del Hospital Juárez de México.

Rosa Ivett Guzmán Avilán. Profesora del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Miriam Guzmán Reséndiz. Psiquiatra de enlace, infantil y de la adolescencia. Adscrita al Hospital Reforma, Baja California Sur.

Edgardo Hernández Vargas. Especialista en medicina de urgencias y en medicina crítica. Unidad de Cuidados Intensivos Adultos del Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Rosa Elena Huerta Hernández. Pediatra, alergóloga e inmunóloga clínica. Coordinadora de la Clínica de Alergia Pediátrica.



Marcos Alejandro Jiménez Chobillon. Otorrinolaringólogo con especialidad en rinología y cirugía endoscópica de senos paranasales. Adscrito al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Jesús Fernando Ledezma Ortega. Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

José de Jesús Leija Martínez. Pediatra especialista en alergia e inmunología y doctor en Ciencias Médicas por el Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Adscrito al Hospital Infantil Federico Gómez.

Beatriz López Carbajal. Maestra en Administración de Hospitales. Asistente de la Dirección Médica del Hospital Juárez de México.

Erika del Carmen López Estrada. Neumóloga de adultos. Titular de la jefatura de la Clínica del Asma.

Izchel Loyo Navarrete. Maestra en Biomedicina. Asistente de la Dirección Médica del Hospital Juárez de México.

Miguel Ángel Loyola Cruz. Investigador adscrito al Hospital Juárez de México.

Gustavo Esteban Lugo Zamudio. Director general del Hospital Juárez de México.

Alejandra Macías Weinmann. Profesora del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Carlos Macouzet Sánchez. Profesor y coordinador de Investigación en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Nacional de Nuevo León, presidente del Colegio de Alergia e Inmunología Clínica de Nuevo León y del Capítulo Noreste del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.

Guillermo Martínez Cuevas. Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Juárez de México.

Elías Medina Segura. Alergólogo e inmunólogo pediatra, con práctica privada en el Hospital Ángeles Torreón, Coahuila.

Erika Meneses Tamayo. Médico especialista en neumología de adultos con alta especialidad en Fisiología Respiratoria. Adscrita al Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Juan Valente Mérida Palacio. Vocal del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Práctica profesional en Mexicali, Baja California, como director del Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias.

Pablo Manuel Mérida Rodríguez. Alergólogo pediatra. Director médico del Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias. Docente de Alergia e Inmunología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California.

Roberto Montaña Paz. Especialista en ginecología y obstetricia.

Guillermo Alejandro Montaudón Bressantt. Docente de Humanitas, TUA, Grupo CEDVA y UNITEC. Director de Servicios de Salud y Suministros Médicos.

Jaime Morales Romero. Doctor en Ciencias. Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana.

Pablo Moreno. Especialista en alergia e inmunología clínica. Fundación para el Estudio del Asma y Otras Enfermedades Alérgicas, Buenos Aires, Argentina.

Gaspar Alberto Motta Ramírez. Radiología e Imagen Seccional de Cuerpo. Director General Snd. Secretaría de la Defensa Nacional.

Hugo Neffen. Director del Centro de Alergia, Inmunología y Enfermedades Respiratorias, Santa Fe. Vice-Chair de ARIA Argentina. GINA Advocate 2020-2023 y GINA Ambassador 2015. Expresidente de INTERASMA y de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, exdirector del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax.

Eduardo Orozco Plascencia. Internista con subespecialidad en alergia e inmunología clínica con práctica privada en Puerto Vallarta, Jalisco.

Elisa Ortega Jordá Rodríguez. Adscrita al Hospital Ángeles Puebla.

Ignacio Ortiz Aldana. Pediatra especialista en alergia e inmunología clínica.

José Ignacio Ortiz Razo. Especialista en alergia e inmunología pediátrica. Adscrito a la Clínica Alergo Asma de México, Irapuato, Guanajuato.

Jorge Andrés Paniagua Santos. Especialista en alergia e inmunología clínica. Docente de la materia de Alergología en la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California, Ensenada. Práctica privada en el Hospital Velmar, Ensenada, Baja California.

César Fireth Pozo Beltrán. Director de Enseñanza y Calidad de la Secretaría de Salud de Baja California Sur, México.

Miriam Puebla Miranda. Dermatóloga. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México.

David Hugo Ramírez San Juan. Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital Puebla.

Adrián Rendón. Internista, neumólogo e intensivista. Jefe del Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias. Profesor de Neumología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

María Antonia Rivera Gómez. Especialista en Inmunología Clínica y Alergia. Directora de la Clínica de Inmunología, Asma y Alergia de Pachuca, Hidalgo. Directora administrativa de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Vicepresidenta del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.

Daniela Rivero Yeverino. Adscrita al Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Azucena Rodríguez Flores. Adscrita al Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México. Miembro de la Asociación Mexicana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Noel Rodríguez Pérez. Pediatra alergólogo e inmunólogo clínico. Profesor de Inmunología en la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

Jorge Salas Hernández. Neumólogo y director general del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Nereo Guillermo Salas Lozano. Gastroenterólogo especialista en endoscopia del aparato digestivo. Práctica privada en el Hospital Español.


Andrés Sánchez González. Especialista en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Psiconeuroinmunoendocrinología.

Dirceu Solé. Profesor titular de Alergia e Inmunología Clínica y Reumatología del Departamento de Medicina en la Universidad Federal do Pampa, Rio Grande do Sul, Brasil.

Berenice Soto Monciváis. Investigadora clínica en el Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias. Directora de Investigación de la Asociación Latinoamericana de Tórax.

Héctor Stone Aguilar. Pediatra alergólogo e inmunólogo clínico. Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital San José, Hermosillo, Sonora.



Saraí del Carmen Toral Freyre. Especialista en neumología y rehabilitación por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Marilyn Urrutia Pereira. Profesora adjunta de Pediatría del Departamento de Medicina en la Universidad Federal do Pampa, Rio Grande do Sul, Brasil.

María Guadalupe Urueta Robledo. Jefa de Trabajo Social del Hospital Juárez de México.

Marylin Valentín Rostan. Especialista en pediatría, alergia e inmunología. Referente docente en Alergia Pediátrica. Presidenta electa de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Eloísa Vargas Paredes. Jefa de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Juárez de México. Práctica privada en el Hospital Reforma, Baja California Sur.

Juan Antonio Vázquez Velo. Dermatólogo. Adscrito al Servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México.

Tomás Velarde Domínguez. Alergólogo e internista en el Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tacuba, Ciudad de México.

Marco Antonio Venancio Hernández. Especialista en alergia e inmunología clínica y medicina interna. Profesor titular del Curso de Especialización en Alergia e Inmunología Clínica. Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Gabriel Vinderola. Investigador principal del CINICET, Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL). Profesor asociado, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Felipe Zamarripa Dorsey. Gastroenterólogo especialista en endoscopia del aparato digestivo. Práctica privada en el Hospital Español.

Benjamín Zepeda Ortega. Alergólogo pediatra por el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Vicepresidente del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia 2022-2023. Académico numerario de la Academia Mexicana de Pediatría.

Prólogo

Este libro es resultado del trabajo conjunto de profesionales de la salud de diversas latitudes, no sólo de México, sino más allá de las fronteras: Argentina, Brasil, España y República Dominicana, quienes se han comprometido con el conocimiento, la detección y la prevención de los factores de riesgo de una enfermedad que nos ha acompañado desde los albores de la humanidad: el asma.

El asma, motivo central del presente texto, se manifiesta mediante una gran variedad de signos y síntomas, por lo que representa un reto diagnóstico permanente, que obliga a los profesionales de la salud a redoblar esfuerzos para que los procesos diagnósticos y terapéuticos estén disponibles en todos los niveles de atención; sin embargo, no es tarea exclusiva del médico, pues también debe contemplarse el conocimiento, la capacitación y el apoyo de padres, maestros, familiares y amigos; es decir, de todo el núcleo social que rodea al paciente para cuidar a las personas que viven con asma, pues la responsabilidad es de todos.

El tan cambiante entorno de nuestra sociedad postindustrial, así como los diversos agentes ambientales que nos rodean, entre ellos un extenso abanico de contaminantes e irritantes, han transformado el perfil epidemiológico del paciente con asma, así como la presentación, desarrollo y complicaciones de la enfermedad, dificultando cada vez más el encontrar las causas, pues muchas de ellas son idiopáticas, convirtiendo en un gran reto para los médicos el mantenerse al día en el diagnóstico y el tratamiento del asma. Por lo anterior, el problema es mayúsculo: hoy en día, alrededor de 300 millones de personas alrededor del mundo están diagnosticadas con asma, y cada año se registra una mortalidad bruta de 250 mil defunciones por esta causa.

Los avances en el estudio del proceso autoinmune y de inflamación provocado por el cuadro asmático clásico nos permiten conocer que la hiperreactividad bronquial también puede ser provocada por la infección pulmonar y que los cambios inflamatorios en el epitelio respiratorio pueden provocar cuadros de broncoconstricción, por lo que aprender este proceso de inflamación y de contribución a la hiperreactividad bronquial es imprescindible para ofrecer una adecuada atención a los pacientes.

A lo largo de estas páginas se discuten diversos aspectos del asma, entre ellos la disnea, consecuencia de diversos procesos fisiopatológicos y uno de los signos más notables de la enfermedad que, de no atenderse adecuadamente, puede poner en riesgo la vida del paciente. También se tratan patologías como la obesidad y las alteraciones pulmonares, agravadas; estas últimas por los cambios en la arquitectura anatómica secundaria a la obesidad, situación que antes veíamos nada más en el adulto obeso pero que, actualmente, detectamos con mayor frecuencia en los niños.

La salud pública es también un tema importante de la presente obra: constantemente se realizan múltiples actividades de educación y prevención, como el Día Mundial del Asma, así como ferias y campañas para promover la salud de la población.

En la atención integral del paciente con asma, la salud mental desempeña un papel esencial, ya que trastornos como la ansiedad y la depresión impactan directamente en este tipo de pacientes, lo que incrementa la sensación de gravedad de su enfermedad, dificulta su apego al tratamiento y obstaculiza su inserción a una vida en sociedad. En estos pacientes, los trastornos psiquiátricos se presentan con mayor frecuencia que en población general y en la mayoría de las ocasiones están subdiagnosticados, por lo que se vuelve necesario que los profesionales de la salud mental cuenten con conocimientos en asma para poder brindar a sus pacientes un acompañamiento integral. No hay que olvidar que el desarrollo psíquico es un complejo proceso que se gesta desde las fantasías preconcebidas de los padres, en conjunto con la personalidad del paciente, sus patrones de crianza, la sociedad en la que se desenvuelve, etcétera.



Otros temas relevantes que se tratan en el presente texto es son el uso de la espirometría como herramienta para el diagnóstico temprano, pues este es esencial para evitar complicaciones y alteraciones que afecten al niño y al adulto con asma; los fármacos de nueva generación, pues aunque siguen utilizándose betamiméticos como base de la broncodilatación, existen nuevas opciones que podrían ayudar a tratar el asma de difícil control o reducir las exacerbaciones con un menor riesgo de efectos adversos, e incluso la medicina alternativa que, a pesar de sus límites tan concretos, puede resultar de utilidad para tratar ciertos trastornos psicossomáticos que acompañan a la enfermedad.

Las complicaciones que llegan a presentarse en los pacientes asmáticos son un tema de gran relevancia, pues abarcan diversos ámbitos y pueden ser desde leves, hasta graves, que incluso pongan en riesgo la vida de los pacientes. Hay que tomar en cuenta, por ejemplo, los riesgos que tienen las mujeres asmáticas durante el embarazo, como parto pretérmino, preeclamsia y neonatos con bajo peso; o complicaciones como el estatus asmático o neumomediastino, el cual requiere un diagnóstico temprano y tratamiento intensivo; por otro lado, se abordan también estrategias como la ventilación mecánica, cuya manipulación podría tanto salvar una vida como ponerla en peligro.

Los cuadros infecciosos son un tema que no debe soslayarse en el tratamiento de los pacientes asmáticos, sobre todo de quienes cursan con enfermedad severa. En el presente texto se explica la importancia de un manejo antibiótico adecuado, esencial tanto para la prescripción como para evitar el abuso de la antibioticoterapia, que conlleva a la creación de resistencias bacterianas.

Tampoco se omite la experiencia obtenida a lo largo de estos años en lucha contra la infección por SARS-CoV-2, responsable de la covid-19, en la que se ha encontrado, a grandes rasgos, que los pacientes con asma que están bien controlados no reflejan mayor gravedad en términos generales.

Otro aspecto muy relevante que aborda el presente libro es el de la economía de la salud, pues los costos que llegan a enfrentar los pacientes tanto en atención, como en medicamentos, visitas a urgencias y hospitalizaciones pueden llegar a ser muy altos. Aquí, la prevención y la capacitación de los profesionales de la salud se convierten en herramientas indispensables para lograr un manejo eficaz y eficiente de la enfermedad, lo que, se ha comprobado, reduce significativamente los gastos.

En México contamos con una Guía de Práctica Clínica que tiene como uno de sus objetivos unificar el diagnóstico y el tratamiento del asma. Esta Guía se nutre de las experiencias y los estudios científicos más recientes, así como de publicaciones como la que ahora tiene en sus manos, estimado lector, para acrecentar el conocimiento sobre el asma, así como sobre su manejo y control.

Deberán priorizarse los esfuerzos para proteger a los sectores más vulnerables en las poblaciones y recordar que el manejo de los casos no tiene que ver exclusivamente con la disponibilidad de los medicamentos, sino con la atención cálida bajo los principios de la bioética. Se dice que los problemas, más que esto, son oportunidades: oportunidades para comportarnos a la altura que las circunstancias exijan, desterrando egoísmos e intereses particulares. Nuestros hijos y sus hijos lo agradecerán.

Todo lo mencionado en este breve resumen se refleja ampliamente en el contenido de este excelente libro que impactará positivamente a los afectados por esta enfermedad y a sus familiares, a la sociedad y a la población entera. Confío en que brindará herramientas a los profesionales de la salud encargados de la prevención, diagnóstico, tratamiento e investigación del asma. Felicito a los editores, autores y a todos los involucrados que se esforzaron por realizar esta gran obra en beneficio de los pacientes con asma.

Francisco Javier Fernández Clamont
Secretario de Salud del Estado de México

Definición y epidemiología del asma

Mónica Alethia Cureño Díaz,
Víctor Hugo Gutiérrez Muñoz,
Miguel Ángel Loyola Cruz

Introducción

Diversos reportes concuerdan en que el asma es uno de los trastornos respiratorios crónicos más comunes que, con una prevalencia estimada de 358 millones de casos,¹ representando un problema de salud pública mundial cuyo diagnóstico ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas; sin embargo, los diagnósticos erróneos y los sesgos en los informes de vigilancia pueden originar sobreestimación o subestimación de los casos.

A pesar de la diferencia reportada en su frecuencia a nivel mundial, no hay duda de que el asma ha aumentado notablemente en los últimos 50 años, tanto en términos de incidencia como de prevalencia. Se estima que hasta 20% de la población general tiene un diagnóstico de asma; la Organización Mundial de la Salud (OMS) espera que, para 2025, el número de pacientes diagnosticados con asma aumente en 100 millones. Por lo anterior surge la necesidad de aplicar métodos estandarizados y validados que permitan mejorar la estimación de la prevalencia del asma en nuestra población.¹

Definición de asma

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, el asma es una enfermedad caracterizada por la inflamación difusa de las vías aéreas causada por una variedad de estímulos desencadenantes que dan lugar a una broncoconstricción parcial o reversible. Los signos y síntomas característicos son disnea, opresión torácica, tos y sibilancias. El diagnóstico se basa en los antecedentes personales y familiares, el examen físico y las pruebas de función pulmonar. El tratamiento implica el control de los factores desencadenantes y la farmacoterapia, sobre todo con agonistas β 2-adrenérgicos y corticosteroides, ambos por vía inhalada.²

Asma como problema de salud pública

Como ya se mencionó, más de 300 millones de personas en el mundo padecen asma, esta enfermedad crónica es responsable de una importante morbilidad. El estudio ISAAC, un estudio epidemiológico transversal multicéntrico estandarizado para investigar la epidemiología del asma, analizó muestras de niños y adolescentes (6-7 y 13-14 años) en 61 países, identificando variaciones en la prevalencia de síntomas, con diferencias observadas entre los centros participantes que mostraron diferencias en prevalencia del asma en poblaciones con antecedentes genéticos o étnicos semejantes.

La Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS) observó la prevalencia del asma en adultos (de 20 a 44 años) es de 2 a 3.3% en Alemania, España, Grecia, Austria, Italia y Argelia y del 8 al 11.9% en Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia,³ sugiriendo que existen diversos factores relacionados con la prevalencia de esta enfermedad.

Los datos de vigilancia de los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos) de visitas al médico y hospitalizaciones relacionadas con el asma destacan el impacto social y económico de esta enfermedad. En 2016, 1.8 millones de personas acudieron a un servicio de urgencias por causas relacionadas con el asma y, en ese mismo año, 189 mil personas fueron hospitalizadas a causa de esta enfermedad. En 2001, 61.7% de los niños y 53.8% de los adultos con asma presentaron al menos una crisis de asma en los 12 meses anteriores, en comparación con 51.6 y 43.6% en 2017, respectivamente.

La disminución proporcional de ataques de asma para niños y adultos de 2001 a 2017 refleja quizá una mejor atención gracias a las directrices mundiales;³ sin embargo, derivado del análisis de datos en el ámbito mundial, se sabe que actualmente el asma continúa siendo de las principales patologías respiratorias con mayor prevalencia que afecta a los diferentes grupos de edad y está relacionada con altas tasas de morbilidad y pérdidas económicas, por lo que es indispensable seguir estudiando a fondo esta enfermedad.

Impacto económico del asma

Existe un impacto público económico directamente relacionado con el asma en el mundo. Esta enfermedad es más frecuente entre los adultos que viven en hogares con ingresos por debajo de los 15 mil dólares (13.3%). El coste total estimado derivado del asma, en el que se incluyen los gastos médicos, es de aproximadamente 50,100 millones de dólares al año, la pérdida de productividad por ausentismo laboral y escolar es de 3,800 millones de dólares y las pérdidas económicas por muerte prematura se estima en 2,100 millones de dólares al año.³

A pesar de que la prevalencia se ha mantenido estable en los últimos años, los gastos por asma han aumentado progresivamente. El gasto médico nacional secundario al asma en adultos se calculó en 18 mil millones de dólares al año entre 2003 y 2005. Las estimaciones de los costes totales relacionados con el asma para el sistema sanitario de Estados Unidos siguen aumentando: pasaron de 56 mil millones de dólares en 2007, a 59 mil millones de dólares en 2009 y, más recientemente, a 82 mil millones de dólares en 2013.¹

Se cree que los pacientes con asma grave representan entre 5 y 10%, en tanto que el asma de difícil control representa la mayor parte de la carga socioeconómica asociada a la enfermedad, donde los costes directos están relacionados con la atención sanitaria y los costes indirectos, en términos de productividad perdida. Por lo tanto, la atención centrada en pacientes con asma mal controlada es una prioridad que puede reducir significativamente la carga socioeconómica de la enfermedad.¹

Epidemiología del asma

Se estima que alrededor de 358 millones de personas en todo el mundo padecen asma. En población general, esta enfermedad es más frecuente en mujeres (10.4%) que en hombres (6.2%), en aquellos considerados por debajo del umbral de pobreza (11.8%) y en minorías étnicas o, especialmente afrodescendientes (10.2%) e hispanos-puertorriqueños (14.9%). La prevalencia geográfica también varía mucho, desde 4.9 hasta 12.7%.⁴

A pesar de la amplia variedad de tratamientos, alrededor de la mitad de los pacientes adultos con asma afirman haber tenido uno o más ataques, lo que pone de manifiesto la importancia del manejo de los síntomas y del control de la enfermedad.^{1,4}

Aunque es cierto que el asma suele ser diagnosticada por primera vez en la infancia, puede manifestarse clínicamente a cualquier edad. La tasa de primer diagnóstico de asma para adultos mayores de 65 años es de 3.1% al año, lo cual es similar a la de adultos entre 18 y 34 años, con una tasa de 4.0% al año.⁵ De igual forma, la prevalencia estimada del asma entre los adultos mayores de 65 años es de 7%, similar a la prevalencia global. Los antecedentes de prematuridad, infecciones pulmonares tempranas, rinitis, tabaquismo y obesidad son factores de riesgo para la aparición del asma en la edad adulta.^{6,7}

Relación del sexo en el asma

La prevalencia del asma se encuentra entre 1-18% en diferentes países, con un total de más de 358 millones de personas con asma en todo el mundo, siendo más frecuente en mujeres: mientras que hay un claro predominio del asma en los niños menores de 13 años (65% de prevalencia), las tasas son más elevadas en las mujeres adultas en comparación con los hombres. Este cambio en la prevalencia del asma en hombres y mujeres a lo largo del tiempo sugiere un involucramiento de las hormonas sexuales, aunado a una compleja interacción de factores socioeconómicos, el acceso diferencial a los recursos (por ejemplo, la nutrición y la calidad del aire), las comorbilidades y la atención sanitaria en los países en desarrollo y en los desarrollados.

A los factores ya descritos se suman las variaciones genéticas, incluyendo la expresión genética y modificaciones epigenéticas entre hombres y mujeres con asma. En los países desarrollados, se correlaciona directamente con una mayor prevalencia en las distintas categorías de edad (mayor en los niños de 2 a 13 años y en las mujeres de 23 a 64 años).^{1,8}

El asma es una enfermedad heterogénea con diferentes fenotipos y respuestas a la terapéutica actual. Los análisis de conglomerados multivariantes en adultos con asma destacan que los diferentes fenotipos de asma requieren distintas estrategias en la atención sanitaria primaria o secundaria. Respecto al sexo, las mujeres presentan cuadros menos atópicos y responden menos a los corticoides, y los pacientes obesos con asma presentan cuadros refractarios a los corticoides.

Estos estudios también han mostrado un predominio de mujeres en grupos que presentan aumento de los síntomas de asma y del uso de la atención sanitaria relacionada. Estos análisis también han observado que los hombres tienen una mayor prevalencia de asma grave asociada con pólipos nasales o exposiciones ambientales, como el humo del tabaco o los gases de escape de los motores.⁸ En conjunto, estos estudios de agrupación demuestran la complejidad de la enfermedad y el involucro de distintos factores en los distintos fenotipos y endotipos.

Epidemiología del asma en época covid-19

Los estudios epidemiológicos durante la pandemia por el virus de la influenza A (H1N1) demostraron que la infección por el virus H1N1 estaba estrechamente relacionada con el asma, tanto en niños como en adultos.⁹ Además, los pacientes con asma eran más susceptibles de sufrir exacerbaciones y, entre los pacientes hospitalizados con infección por el virus H1N1 en 2009, el asma era la condición médica subyacente más común.

La mayoría de los pacientes con asma cursó la enfermedad sin complicaciones; sin embargo, la enfermedad grave, incluyendo el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la muerte, se produjo en pacientes con asma que presentaron neumonía.⁹ Esta experiencia dio lugar a una gran preocupación de que el asma fuera uno de los factores de riesgo más comunes para la infección por el SARS-CoV-2, que podría relacionarse con la gravedad.

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, surgió la preocupación por un posible aumento del riesgo de exacerbaciones del asma y de la gravedad de la covid-19 en personas con asma ya que es conocido que los virus respiratorios son los principales causantes de estas. Durante los meses siguientes al comienzo de la pandemia, se realizaron múltiples estudios para comprender la relación entre el asma y el riesgo de infección por el SARS-CoV-2, la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.

La enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) es el principal receptor que media la entrada del SARS-CoV-2 en las células a través de su glicoproteína. Se sabe que la expresión de la ACE2 es mayor en las células epiteliales nasales y en las células epiteliales alveolares de tipo II, y la expresión de este receptor en las vías respiratorias está regulada por la inflamación de las vías respiratorias y los estímulos ambientales, como los alérgenos y los virus. Una mayor expresión de ACE2 expone al pulmón a una mayor infectividad del SARS-CoV-2 y a la gravedad de la covid-19.⁹

Sin embargo, los estudios epidemiológicos iniciales informaron de que la incidencia de covid-19 en las personas con asma era relativamente baja y no había riesgo aparente de infección por SARS-CoV-2 en esos pacientes. No obstante, la información de infección por covid-19 en pacientes con asma en distintos países fue deficiente.¹⁰⁻¹³ Mientras que los primeros estudios en China informaron de una prevalencia relativamente baja de asma entre los pacientes con covid-19,¹⁴ los datos revelados en Estados Unidos sugirieron una prevalencia de covid-19 en personas con asma similar a la población adulta (7%), hasta discretamente superior (9-14%).^{11,15}

En Europa se reportó una gran variación de la prevalencia del asma y covid-19 de un país a otro. En el Reino Unido, la prevalencia de asma en pacientes hospitalizados con covid-19 fue de entre 17.9 y 13%.^{16,17} Por otra parte, los estudios epidemiológicos italianos y suecos informaron de una baja prevalencia de asma entre los pacientes con covid-19 en comparación con la prevalencia en la población general.^{18,19}

En México²⁰ se informó de una prevalencia baja de asma (3.6%); mientras que en Brasil fue incluso menor (1.6%),²¹ similar a las reportadas en Corea y España, de 2.9 y 1.41%, respectivamente.²²

Recientemente, un gran estudio de cohortes de Israel informó que los productos biológicos aprobados para el asma y los corticosteroides sistémicos no se asociaban con un mayor riesgo de infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con asma.²³

Varios factores pueden explicar estas diferencias en la distribución epidemiológica. El método de diagnóstico del asma, pues no todos los estudios incluyeron solamente casos de covid-19 confirmados por PCR. Otra posible explicación son los diferentes niveles de vulnerabilidad a infección por SARS-CoV-2 en los distintos grupos étnicos.

Se ha llegado a un consenso en el que parece que el asma no es un factor de riesgo independiente para la infección por SARS-CoV-2 y la severidad de sus síntomas. Sin embargo, se necesitan más estudios para responder a cuestiones aún no resueltas, como la relación entre los diferentes fenotipos de asma y la infección por SARS-CoV-2.

Epidemiología del asma en el mundo y en México

Se estima que, en 2019, el asma afectó a 262 millones de personas y causó 461 mil muertes en todo el mundo y, como se ha descrito anteriormente, las mujeres adultas presentan una mayor incidencia y reportes de muerte.²⁴

De 2016 a 2021, en México se reportaron 8,106 muertes totales por asma; 4,314 de estas correspondieron a mujeres. El grupo de edad con mayor número de defunciones fueron los mayores de 65 años (Figura 1). En 2018, en nuestro país se registraron 1,306 fallecimientos relacionados con el asma, que representa una tasa de 1.06 por cien mil habitantes. Los fallecimientos relacionados con el asma se consideran, en su mayoría, prevenibles. En 2019, previo a la pandemia, se reportaron 254,713 casos, con una tasa de incidencia de 201.23 por cien mil habitantes, ocupando el lugar número 13 en la morbilidad y representado un problema de salud.

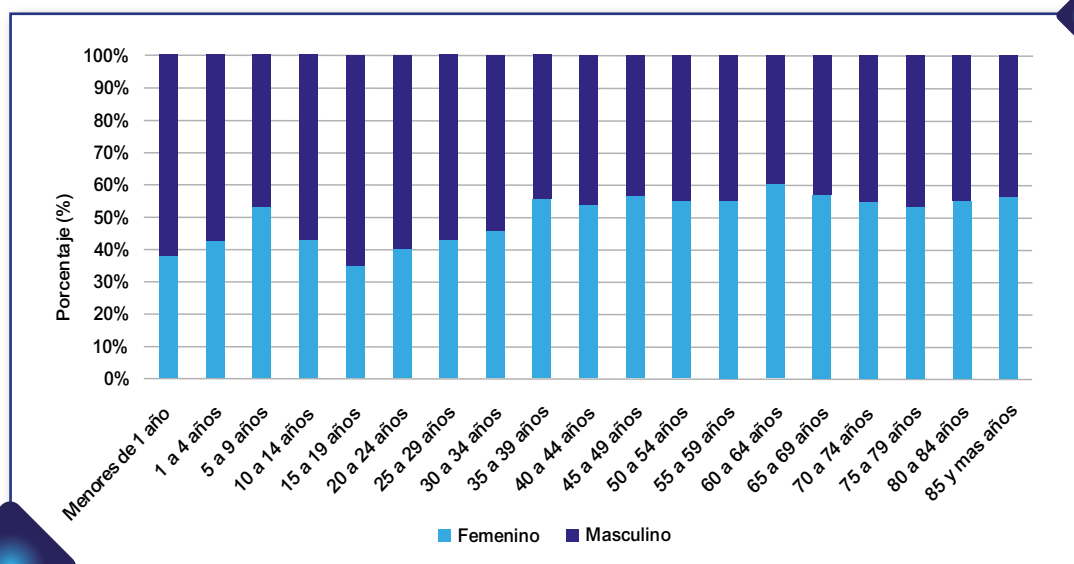


Figura 1. Distribución de las defunciones por grupo de edad y sexo. México 2016-2021.

Fuente: elaboración de los autores con información del SUIVE.

Durante la pandemia, entre 2020 y 2021, se observó una disminución de casos con un reporte de 127,758 y 95,342, respectivamente. Se especula que debido a la pandemia la atención medica se centró en la atención y notificación de casos relacionados con la covid-19 y desatendió otras enfermedades, como el asma, lo que impactó en el registro de casos.²⁵

En el reporte de 2021 del Sistema Único de información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) se observó que la incidencia de asma en población general fue de 73.92 por

cada cien mil habitantes, los grupos de edad más afectados fueron de 1 a 14 años (**Figura 2**); sin embargo, se presentan casos en todos los grupos de edad reportados. Los estados con mayor incidencia fueron: Tamaulipas, Sonora, Tabasco, Sinaloa, Yucatán, Jalisco, Quintana Roo y Baja California con tasas por arriba de 100.8 por cada cien mil habitantes (**Figura 3**).

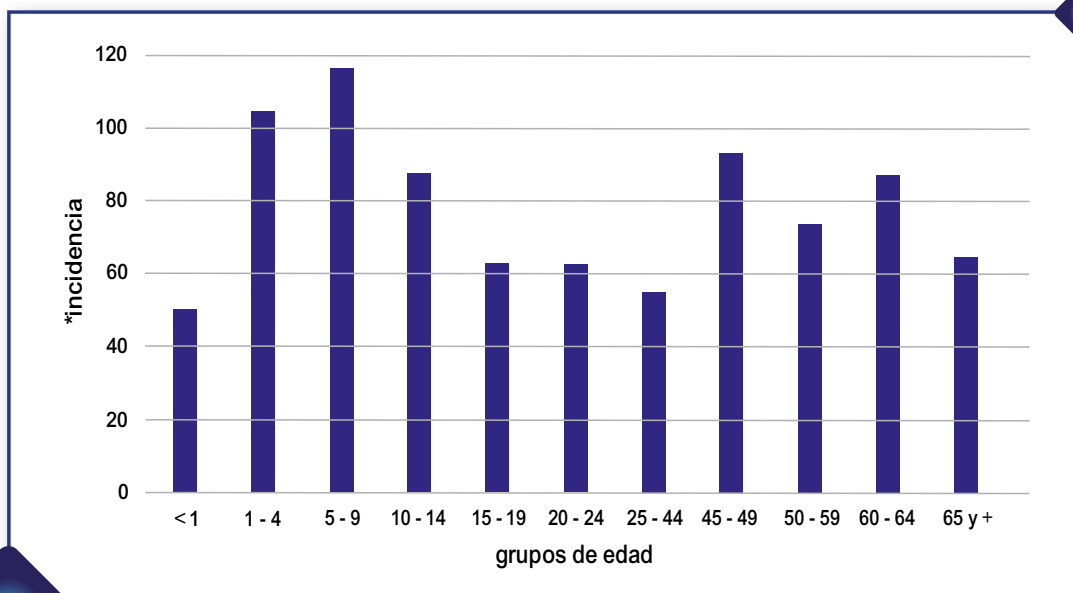


Figura 2. Incidencia de asma en México, 2021.
Fuente: elaboración de los autores con información del SUIVE.

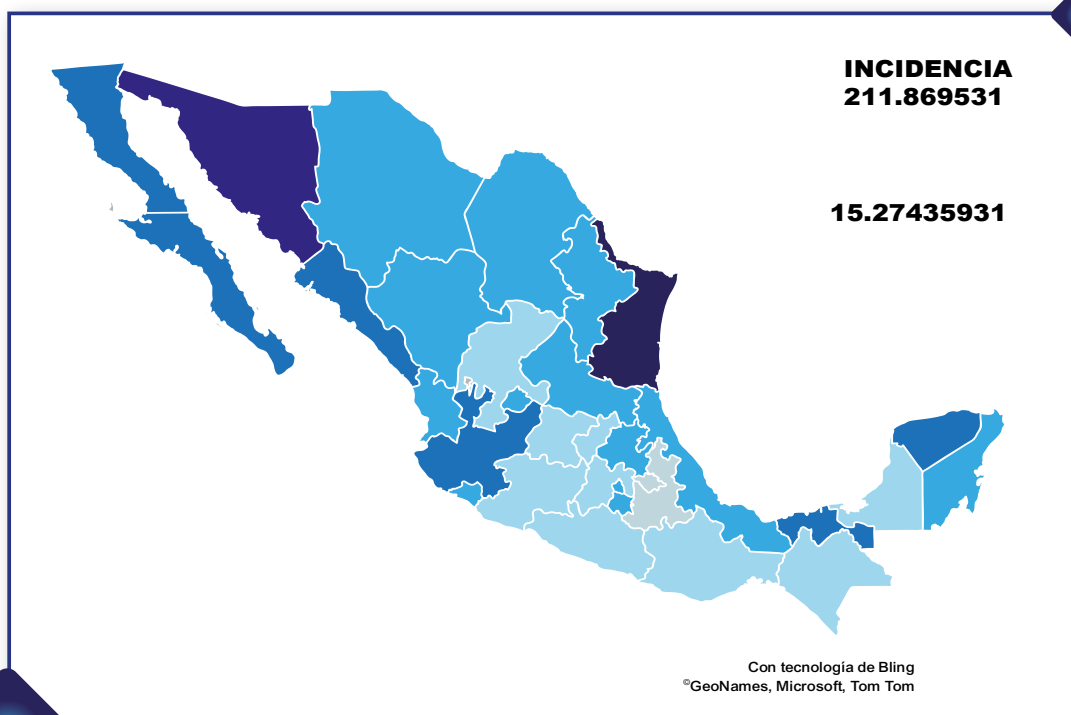


Figura 3. Distribución por Tasa de Incidencia de Asma, México 2021.
Fuente: elaboración de los autores con información del SUIVE.

Conclusiones

El asma es una enfermedad común y compleja cuyo origen es multifactorial; a pesar de los avances en el conocimiento del asma, sigue siendo una importante fuente de morbilidad y mortalidad. La prevalencia del asma varía según el país, y hay datos que indican está aumentando en algunas partes del mundo. Las causas de estas diversas tendencias en la prevalencia del asma probablemente radiquen en las diferencias de los factores de riesgo en estas zonas y la investigación de estos factores de riesgo es importante para diseccionar la patogénesis de esta enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias.

Fuentes consultadas

- 1.- Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med.* 2019;149:16-22.
- 2.- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012. Para la vigilancia epidemiológica. Tomado de <https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5288225>, consultado el 24 de enero de 2023.
- 3.- Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):5-15.
- 4.- Mazurek JM, Syamlal G. Prevalence of Asthma, Asthma Attacks, and Emergency Department Visits for Asthma Among Working Adults - National Health Interview Survey, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(13):377-386.
- 5.- Winer RA, Qin X, Harrington T et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey--United States, 2006-2008. *J Asthma.* 2012;49(1):1622.
- 6.- Houvinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med.* 2003;97(3):273-280.
- 7.- Jamrozik E, Knuijan MW, James A et al. Risk factors for adult-onset asthma: a 14-year longitudinal study. *Respirology.* 2009;14(6):14-21.
- 8.- Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210067.
- 9.- Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and covid-19: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210152.
- 10.- Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95.
- 11.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma prevalence. Tomado de <www.cdc.gov/asthma/data-visualizations/prevalence.htm>, consultado el 24 de enero de 2023.
- 12.- Marcello RK, Dolle J, Grami S et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243027.
- 13.- Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in covid-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):693-701.
- 14.- Zhang JJ, Cao YY, Dong X et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy.* 2020;75(7):1809-1812.
- 15.- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059.
- 16.- Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m 1985.
- 17.- Zhu Z, Hasegawa K, Ma B et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):327-329.e4.
- 18.- Gémes K, Talbäck M, Modig K et al. Burden and prevalence of prognostic factors for severe covid-19 in Sweden. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(5):401-409.
- 19.- Caminati M, Lombardi C, Micheletto C et al. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: Few cases despite many cases. *Asthmatic patients in covid-19 outbreak: few cases despite many cases. J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):541-542.
- 20.- Solis P, Carreño H. Covid-19 fatality and comorbidity risk factors among diagnosed patients in Mexico. *medRxiv.* 2020.
- 21.- Rezende LFM, Thome B, Cabral Schweitzer M et al. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2020;54:50.
- 22.- Izquierdo JL, Almonacid C, González Y et al. The impact of covid-19 on patients with asthma. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2003142.
- 23.- Adir Y, Humbert M, Saliba W. Covid-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):361-367.e13.
- 24.- GBD 2019. Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222.

Clasificaciones de asma, fenotipos y endotipos

José Antonio Ortega Martell,
Rosa Elena Huerta Hernández

Introducción

De acuerdo con la mayoría de las guías nacionales e internacionales, el asma puede ser definida como una enfermedad heterogénea y crónica de las vías respiratorias, en la cual participan frecuentemente células y mediadores inflamatorios, que ocasionan una hiperrespuesta bronquial con una obstrucción variable al flujo aéreo, la cual suele ser reversible, en forma total o parcial, espontáneamente o por efecto de medicamentos.¹⁻³

Clasificación del asma

Debido a la heterogeneidad de esta enfermedad, el asma puede ser clasificada desde diferentes puntos de vista (**Figura 1**). Según la gravedad de los síntomas, frecuencia, alteraciones en las pruebas de función respiratoria e intensidad requerida en su tratamiento es posible clasificarla en asma leve, moderada o grave (**Figura 2**). También puede clasificarse de acuerdo con el nivel de control que se logre con el tratamiento en: control total, parcial o sin control (es decir, un mal control) que se sugiere evaluar mensualmente (**figuras 3 y 4**).

Para definir el nivel de control que tiene el paciente sobre su enfermedad también se toman en cuenta la gravedad de los síntomas, la frecuencia y las alteraciones en las pruebas de función respiratoria, que no debe confundirse con la clasificación acerca de la gravedad del asma descrita previamente; para el control se toma en cuenta la respuesta al tratamiento con base en la dosis, el apego, la técnica de inhalación y el control de las comorbilidades (**Figura 5**).

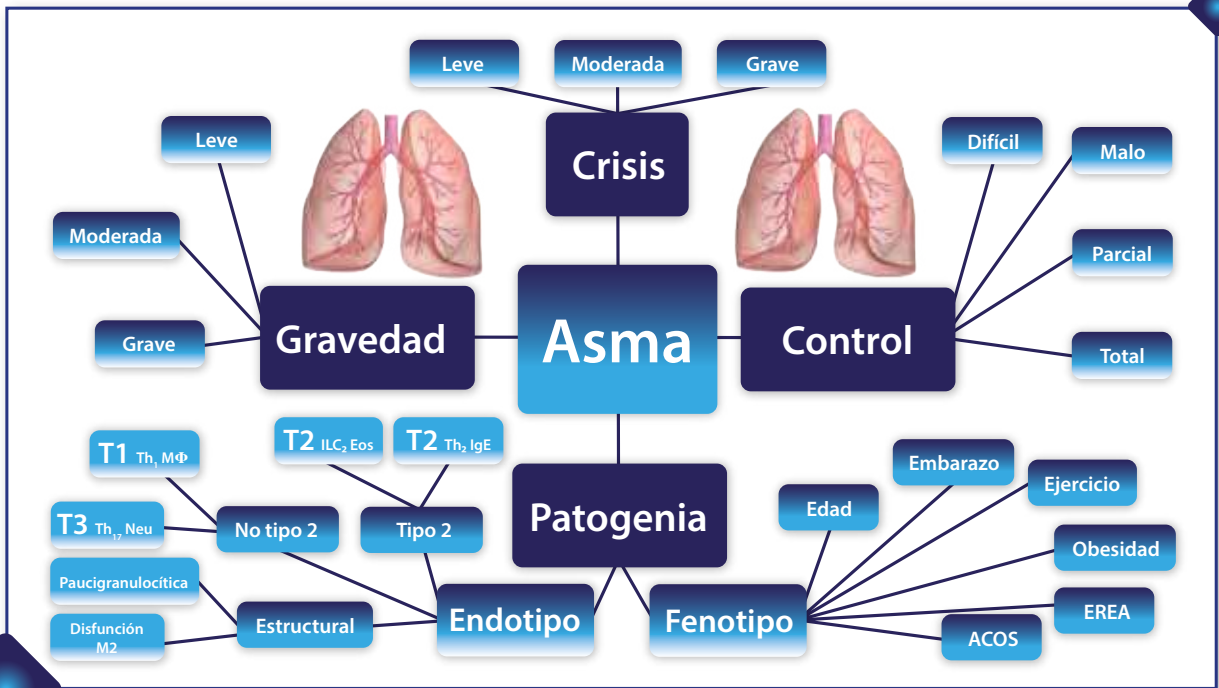


Figura 1. Clasificación del asma.
Fuente: elaboración de los autores.

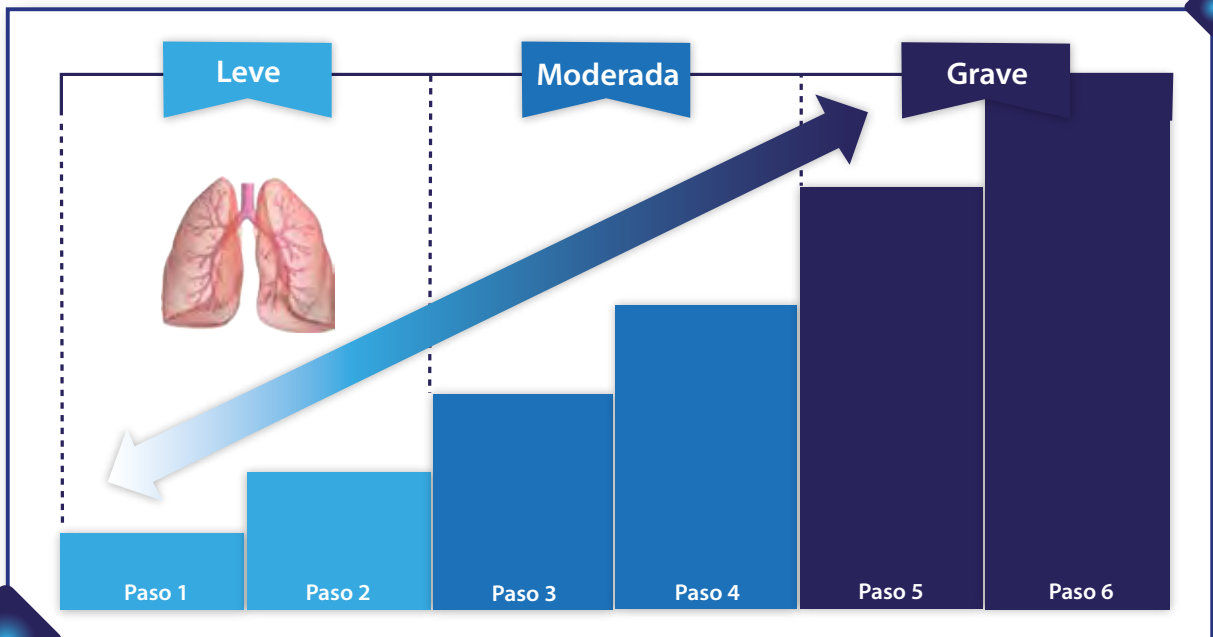


Figura 2. Clasificación de la gravedad del asma según los pasos para el tratamiento de acuerdo con GEMA 5.2.¹
Fuente: elaboración de los autores con información de GEMA 5.2.¹

¿En las últimas 4 semanas ha presentado...?



	Sí	No	
• ¿Síntomas diurnos > 2 x sem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px; background-color: #c00000; color: white; text-align: center;">Mal control (3 o 4 síntomas)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px; background-color: #ffc000; color: black; text-align: center;">Control parcial (1 o 2 síntomas)</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #008000; color: white; text-align: center;">Buen control (sin síntomas)</div>
• ¿Algún despertador nocturno por asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• ¿Uso de SABA > 2 x sem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• ¿Alguna actividad limitada por asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Figura 3. Evaluación del control del asma según las recomendaciones de GINA 2022.
Fuente: elaboración de los autores con información de GINA 2022.²


	Todas las siguientes	Cualquiera de ellas	Cualquiera de ellas
	Buen control	Control parcial	Mal control
Síntomas diurnos	0-2 al mes	> 2 al mes	Si hay ≥ 3 características del control parcial
Limitación de actividades	No	Sí	
Síntomas nocturnos	No	Sí	
Uso de β_2 de rescate	≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar: FEV1	$\geq 80\%$	< 80%	
PEF	$\geq 80\%$	< 80%	
Exacerbaciones	No	≥ 1 al año	

Figura 4. Evaluación del control del asma según las recomendaciones de GEMA 5.2.
Fuente: elaboración de los autores con información de GEMA 5.2.¹

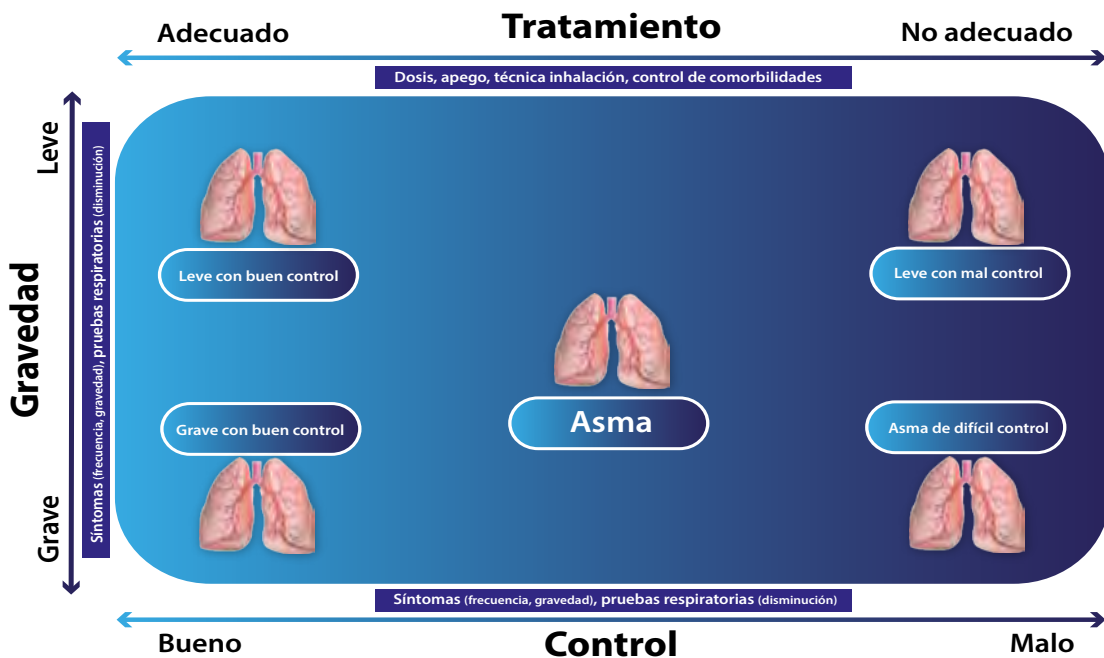


Figura 5. Algoritmo para definir el nivel de control del paciente sobre su enfermedad.
Fuente: elaboración de los autores con información de GEMA 5.2.¹

	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis grave
Disnea	Leve	Moderada	Intensa
Habla	Párrafos	Frases	Palabras
Frecuencia respiratoria	< 30 < 20 ≤ 6 años > 6 años	30 - 60 20 - 30 ≤ 6 años > 6 años	> 60 > 30 ≤ 6 años > 6 años
Uso de músculos accesorios	No	Sí	Intenso o paradójico
Sibilancias	Sí	Sí	Sí o ausentes
FEV ₁ o PEF	> 70%	< 70%	< 50%
SaO ₂	> 95%	< 95%	< 90%
PaO ₂	> 80 mmHg	< 80 mmHg	< 60 mmHg
PaCO ₂	20 - 40 mmHg	< 40 mmHg	> 40 mmHg

Figura 6. Clasificación de la gravedad de la crisis de asma de acuerdo con GEMA 5.2.
Fuente: elaboración de los autores con información de GEMA 5.2.¹

Un paciente puede tener asma leve bien controlada o asma leve mal controlada, así como un paciente puede tener asma de difícil control con un tratamiento inadecuado, pero al ajustar la dosis, el apego y el control de las comorbilidades puede tener un asma grave, pero llegar a un buen control, aunque con mayor fragilidad para su mantenimiento. El mal control de la enfermedad puede ocasionar que se exacerben los síntomas y disminuya la función respiratoria hasta llegar a una crisis de asma, sin importar la gravedad de su enfermedad.

De acuerdo con la gravedad de los síntomas y el grado de afectación de la función pulmonar, las crisis también pueden clasificarse en leves, moderadas o graves (Figura 6). Estos conceptos acerca de la clasificación del asma en cuanto a su gravedad en el largo plazo, el ajuste en el nivel de control y la gravedad de las crisis pueden interrelacionarse y así, por ejemplo, es posible encontrar pacientes que tengan asma leve mal controlada con una crisis grave o pacientes con asma grave bien controlada que tengan una crisis leve (Figura 7).

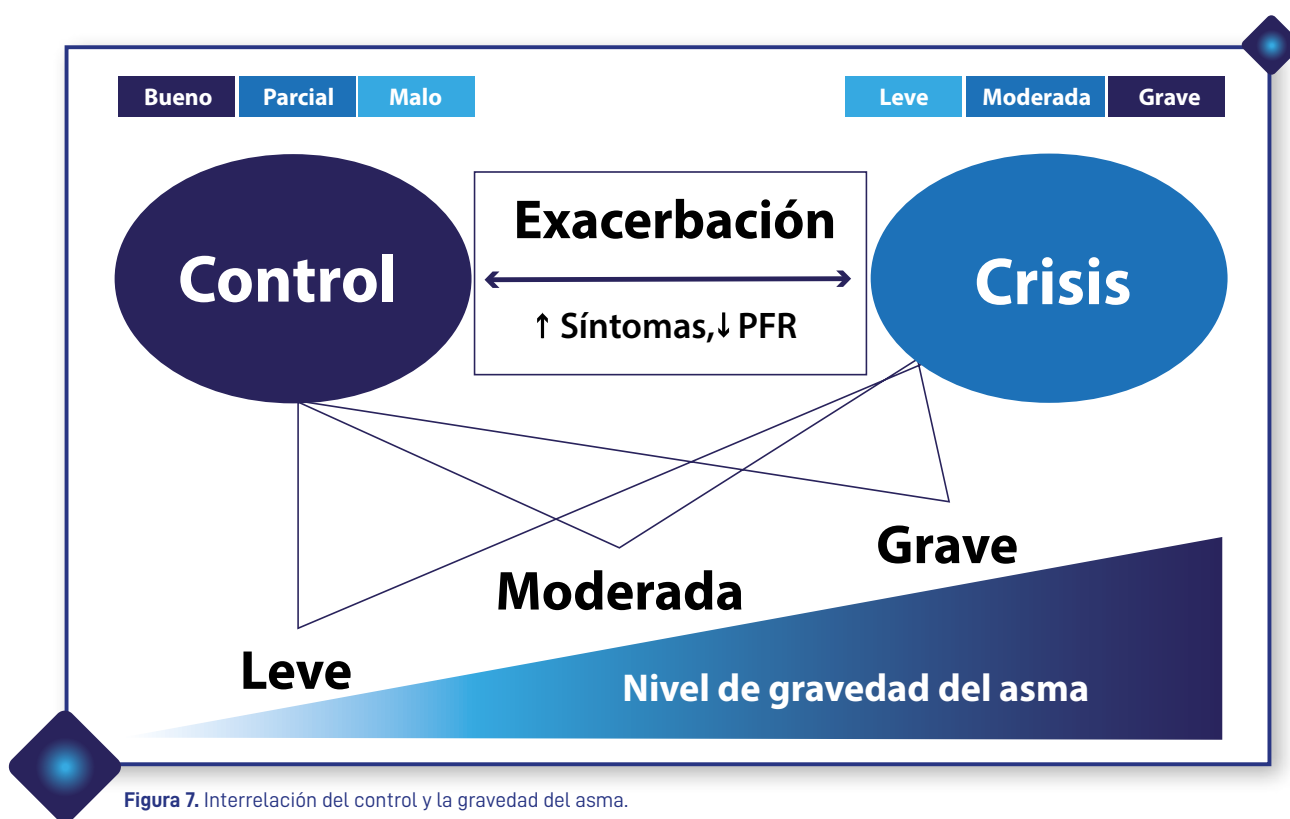


Figura 7. Interrelación del control y la gravedad del asma.
Fuente: elaboración de los autores.

Fenotipos y endotipos

Las manifestaciones sindromáticas de la enfermedad asmática (tos, disnea, sibilancias, hiperreactividad de las vías aéreas con inflamación recurrente, variable, y persistente) pueden ser las mismas en cada paciente, independientemente de las causas y los mecanismos que la ocasionen.⁴ Sin embargo, existen características clínicas observables y definidas por

el genotipo de cada persona, las cuales se han denominado fenotipo y que pueden ser variables en el transcurso de la enfermedad. Dentro de estos fenotipos pueden encontrarse mecanismos moleculares (endotipos) que determinen una vía fisiopatológica en la enfermedad, potencialmente medibles por un biomarcador clínico o paraclínico y que pueden ser blancos terapéuticos específicos, de ahí la importancia en identificarlos (**Figura 8**).

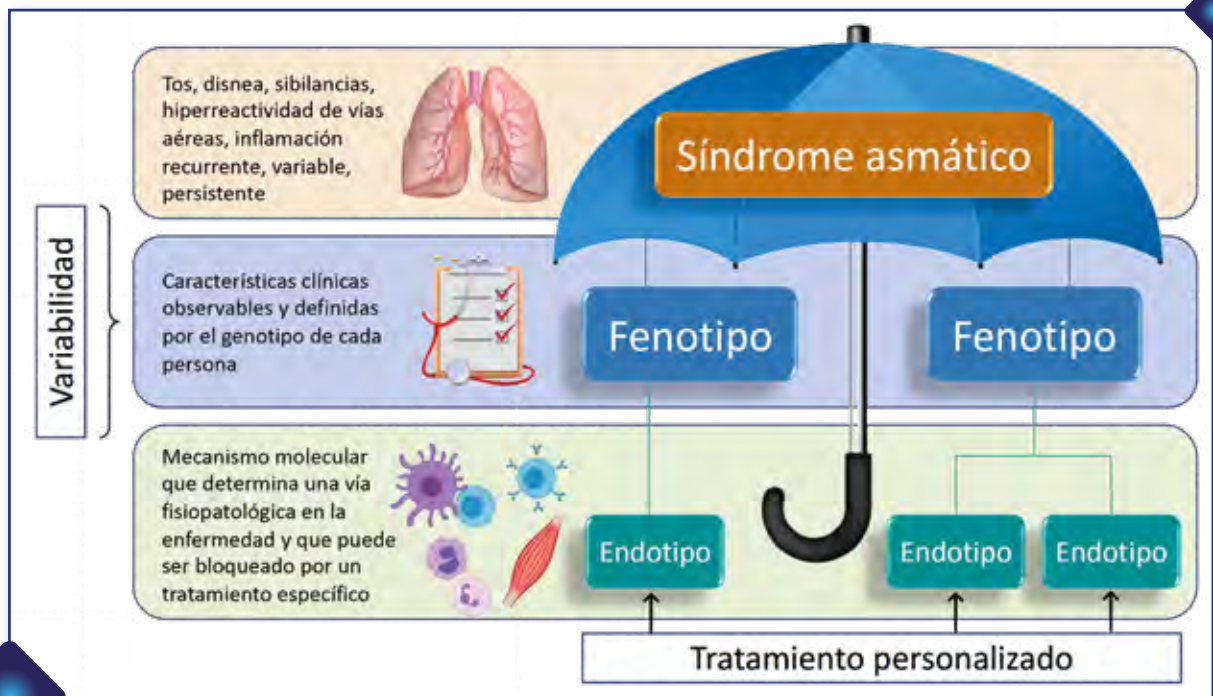


Figura 8. Clasificación del fenotipo y el endotipo del asma.
Fuente: elaboración de los autores.

Al investigar la fisiopatogenia de la enfermedad, buscando las causas y los mecanismos que la ocasionan, inicialmente se dividió la clasificación en asma alérgica (extrínseca, ocasionada por alérgenos, antígenos externos) y asma no alérgica (intrínseca, ocasionada por alteraciones inherentes a factores internos no bien definidos en respuesta exagerada o inadecuada a estímulos internos o externos). Sin embargo, esta clasificación quedó sobrepasada al encontrarse las complejas redes celulares y moleculares que integran los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (endotipos).⁵ Por ejemplo, el asma alérgica se relacionó con la actividad de linfocitos Th2 que favorecen la sensibilización con anticuerpos IgE, la activación de eosinófilos y la correlación clínica al exponerse al alérgeno específico. Sin embargo, los eosinófilos también pueden activarse por mecanismos no mediados por IgE en los que no participan linfocitos Th2, sino células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) que pueden liberar las mismas citocinas que favorecen la activación y liberación de proteínas eosinofílicas. Así se puede clasificar el grupo de asma con inflamación tipo 2 (T2) alérgica eosinofílica y diferenciarlo del grupo de asma con inflamación tipo 2 (T2) eosinofílica no alérgica (**Figura 9**).

En otras formas de asma no alérgica puede haber también otros mecanismos inflamatorios en los que participen linfocitos Th1, ILC1 y macrófagos (grupo de asma con inflamación tipo 1) o linfocitos Th17, ILC3 y neutrófilos (grupo de asma con inflamación tipo 3), e inclusive otras formas de asma con cambios estructurales en los que haya poca participación de células inflamatorias (asma paucigranulocítica) y mayor predominio de fallas neuromusculares, como ocurre en la disfunción de los receptores muscarínicos M2.⁶

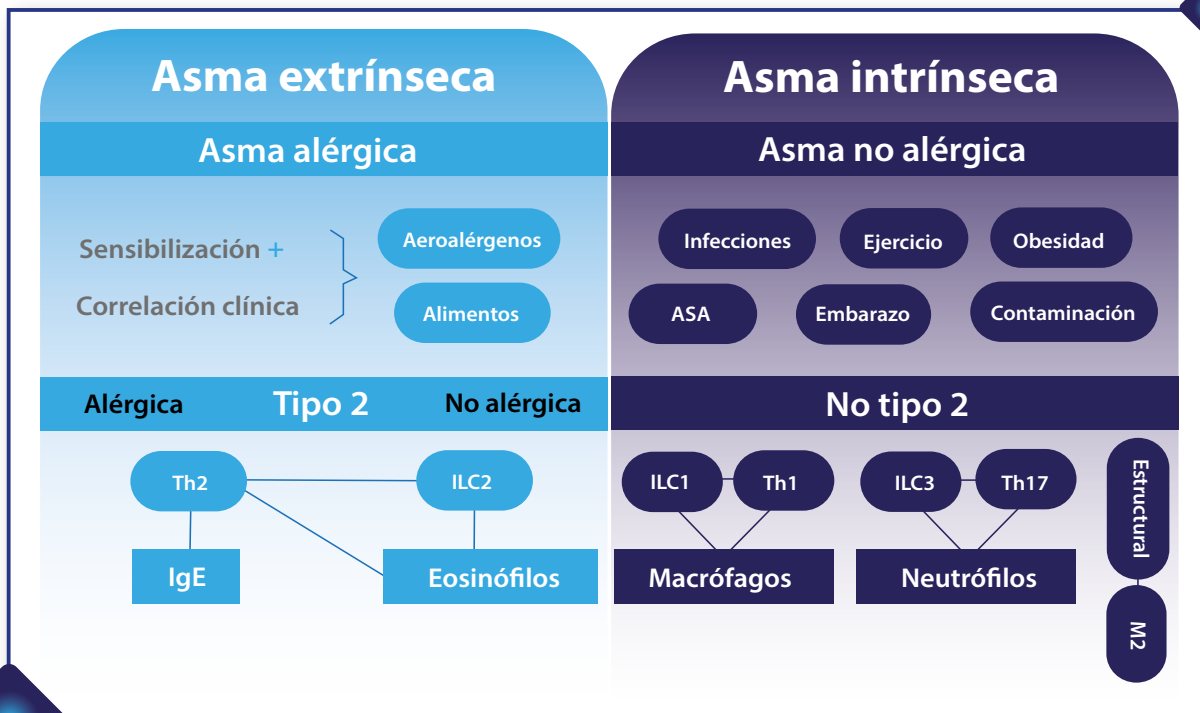


Figura 9. Clasificación del asma extrínseca e intrínseca.
Fuente: elaboración de los autores.

Como veremos en los siguientes capítulos de este libro, el objetivo final de clasificar el asma que presenta un paciente es ofrecer el mejor tratamiento personalizado que logre alcanzar el control adecuado de la enfermedad y, así, la mejor calidad de vida posible.

Fuentes consultadas

- 1.- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía Española para el Manejo del Asma, GEMA 5.2. Tomado de < <https://www.separ.es/node/1812>>, consultado el 2 de febrero de 2023.
- 2.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022. Tomado de < www.ginasthma.org>, consultado el 2 de febrero de 2023.
- 3.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68(Suppl1):S1-S122.
- 4.- Fitzpatrick AM, Bacharier LB. One step forward, 2 steps back: the enigma of preschool wheeze. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1734-1735.
- 5.- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. Allergy. 2019;74(10):1835-1851.
- 6.- Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick AM et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? Physiol Rev. 2020;100(3):983-1017.

Fisiopatología del asma

Jorge Salas Hernández,
Montserrat Evelia Arroyo Rojas,
Erika del Carmen López Estrada

Introducción

El asma es una enfermedad desafiante, definida por consenso como una enfermedad crónica e inflamatoria de la vía aérea, manifestada por episodios de tos, disnea, sibilancias y opresión torácica, síntomas que son repetitivos, variables e intermitentes en intensidad y frecuencia.¹⁻³

Es un trastorno clínico heterogéneo con respecto a sus características, desencadenantes de síntomas y respuesta a tratamiento, su etiología es compleja, con factores genéticos, epigenéticos y ambientales.^{1,2}

Mecanismos fisiopatogénicos del asma

Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el asma son:

1. Inflamación de la vía aérea: en la que están implicadas múltiples células y mediadores químicos que responden de manera exagerada a señales desencadenadas por estímulos ambientales y que dañan el epitelio de la vía respiratoria.

2. Broncoespasmo con obstrucción variable y reversible al flujo aéreo secundaria a contracción del músculo liso y a hiperreactividad bronquial.
3. Remodelación de la vía aérea, concepto que describe los cambios estructurales presentes en las personas con asma, en los que se identifica desestructuración de la arquitectura de la pared bronquial con pérdida de la integridad del epitelio, así como engrosamiento y rigidez de la pared bronquial.

1. Inflamación de la vía aérea

En las personas con asma, la inflamación está presente de manera permanente, en mayor o menor grado, siendo el mecanismo de daño patogénico continuo y persistente aunque los síntomas estén controlados. La inflamación ha sido descrita con tal precisión, que la antigua dicotomía de asma intrínseca y extrínseca, que se pensaba se relacionaba con asma no alérgica y alérgica, respectivamente, fue reemplazada para definir a la enfermedad mediante diferentes fenotipos y endotipos que reflejan de manera más específica la patología inflamatoria subyacente a la expresión clínica de la enfermedad, y permiten diagnosticar, estratificar, tratar y mantener el control impactando positivamente en la calidad de vida de los pacientes.^{1,4,5}

Las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas contribuyen a los diferentes endotipos, mientras que los mecanismos no alérgicos, como los factores ambientales, la activación de las vías metabólicas, células residentes o disfunción de la barrera epitelial modulan el perfil de la inflamación.¹

Las células T cooperadoras (Th) humanas se clasifican en diferentes subconjuntos, de acuerdo con sus señales de diferenciación los perfiles de producción de citocinas y la expresión de los principales reguladores

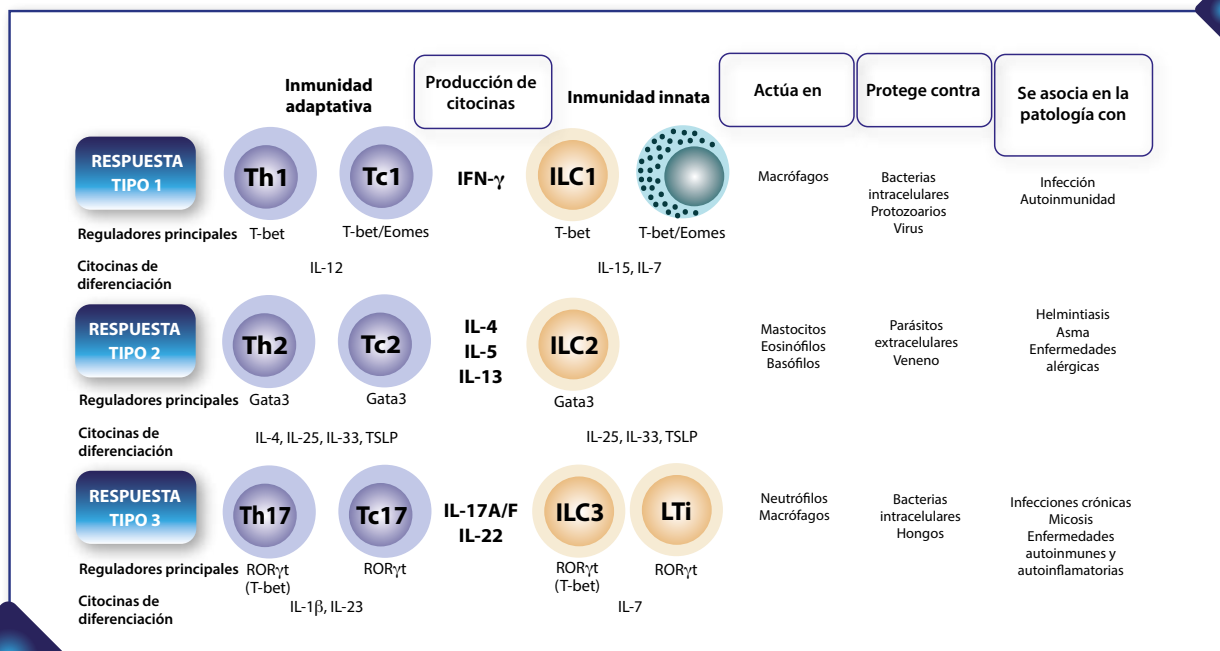


Figura 1. Características de las células inmunitarias innatas y adaptativas implicadas en las tres principales respuestas inmunitarias. Se presentan las características de las células junto con los principales reguladores y citocinas que promueven la diferenciación celular.

ILC: células linfoides innatas; LTI: células inductoras de tejido linfoides; Tc: células T citotóxicas; Th: células T cooperadoras; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

Fuente: imagen tomada y modificada de Maggi et al., 2022.¹

de la transcripción (**Figura 1**). Las células Th1 expresan el factor de transcripción T-bet, producen interferón (IFN)- γ e interleucina (IL)-2 y son protectores contra los patógenos intracelulares. Las células Th2 expresan el principal regulador GATA-3, producen citocinas tipo 2 y protegen contra los helmintos. Las células Th17 producen IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α , expresan el factor de transcripción ROR γ t y el receptor de lectina de superficie CD161, reconocen principalmente a hongos y bacterias extracelulares, así como patógenos que no fueron controlados por respuesta celular tipo 1 o 2.

Las células Th9 producen IL-9 e IL-10, expresan el principal regulador PU1 y están implicadas en la inflamación alérgica y en tumores. Las células Th22 sintetizan principalmente IL-22, expresan el receptor de hidrocarburos de arilos (AhR) y se asocian con la defensa de la mucosa, la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas. Tanto las células Th1 como las Th17 están involucradas en la respuesta a infecciones virales y bacterianas crónicas, así como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, mientras que las células Th2 se asocian con alergias e infecciones parasitarias.¹

Existen dos endotipos principales en el asma: tipo 2 (T2) o T2-alto y No T2 o T2-bajo. El fenotipo T2-alto es el más común y se ha descrito a detalle; está impulsado por IL-4, IL-5, IL-13, eosinófilos, alarminas (IL-25, IL-33, linfopoyetina estromal tímica [TSLP]) e inmunoglobulina (Ig) E. El fenotipo T2-bajo está caracterizado por inflamación neutrofílica o paucigranulocítica e implica la desregulación de las células Th1, Th17 e interferón gamma (IFN- γ).^{4,6}

Células Th2

IL-25, IL-33 y TSLP son las principales citocinas que contribuyen al desarrollo de células Th2. Cuando las vías respiratorias se exponen a alérgenos, virus y/o irritantes, las células Th2 promueven la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13 (**Figura 2**).

IL-4 e IL-13 inducen el cambio de clase de inmunoglobulina de las células B para producir IgE; IL-13 induce hiperplasia de las células secretoras de moco, hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) y remodelación de las vías respiratorias; IL-5 es el principal factor quimiotáctico para los precursores de eosinófilos, promoviendo su activación y supervivencia; IL-3, IL-4, IL-9 e IL-13 participan en el reclutamiento de los mastocitos y, finalmente, IL-9, IL-13 e IL-31 inducen aún más daño al epitelio, lo que contribuye al empeoramiento de la AHR.¹⁷

Células Th17

Usualmente, estas células están involucrados en algunos fenotipos del asma y en la inflamación neutrofílica. En los humanos, la inducción de las células Th17 depende principalmente de IL-1 β e IL-23.

Eosinófilos

Los eosinófilos (**Figura 3**) son granulocitos derivados de las mismas células progenitoras que los macrófagos, neutrófilos y basófilos, suelen desarrollarse y diferenciarse de sus progenitores en la medula ósea antes de que migren a la sangre a diferentes tejidos (para fines de homeostasis) o sean reclutados en sitios con inflamación T2; en pacientes con asma grave hay estudios que sugieren que los progenitores de eosinófilos también migran a las vías respiratorias en donde se diferencian in situ.⁸

El desarrollo y diferenciación de los eosinófilos en la medula ósea está estrechamente regulado por factores de transcripción, así como por IL-5, IL-3 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). IL-5 es responsable, en gran medida, de la activación, supervivencia y reclutamiento de los eosinófilos, esta interleucina es producida por

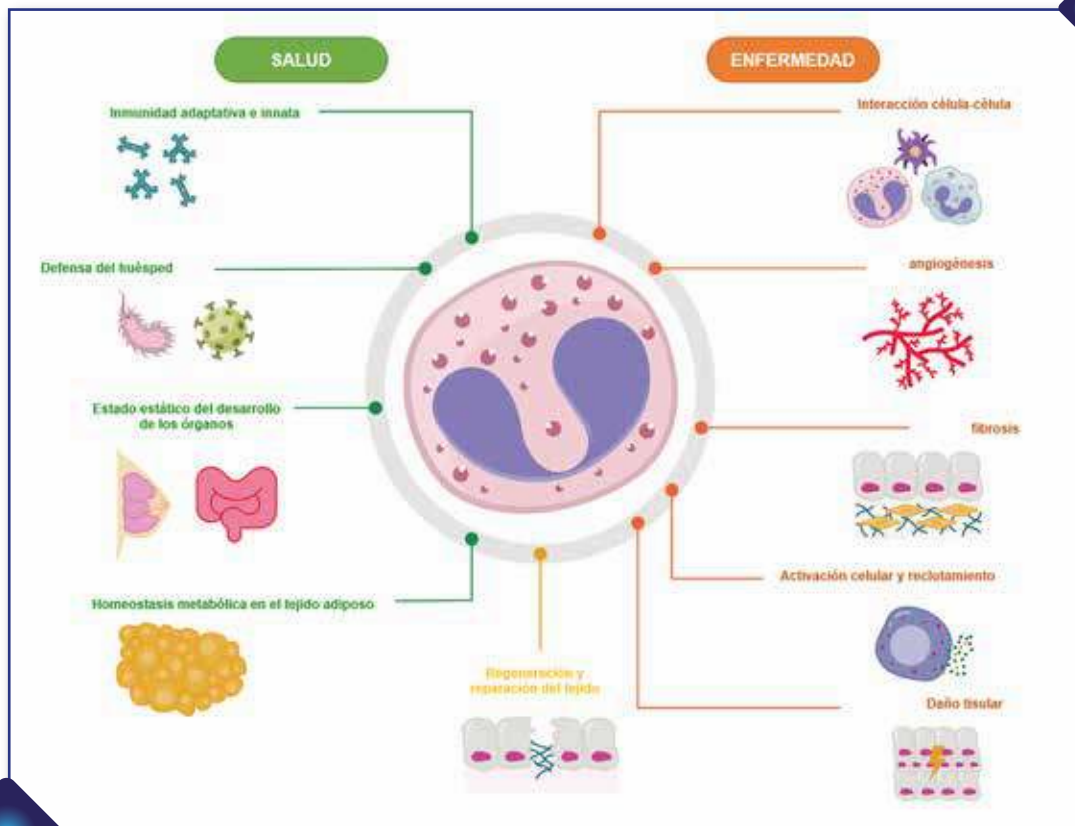


Figura 2. Los eosinófilos están equipados con distintos receptores de superficie celular y mediadores intracelulares que facilitan las interacciones con su microambiente.

ER: retículo endoplásmico; IL: interleucina; ILC2: células linfoides innatas tipo 2; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; PAR: receptor activado por proteasa; PIRB: receptor B similar a inmunoglobulina emparejado; PPAR: receptor activado por proliferador de peroxisomas; PRR: receptor de reconocimiento de patrones; SIGLEC: lectina similar a inmunoglobulina que se une al ácido siálico; TH2: células T cooperadoras tipo 2.

Fuente: imagen tomada y modificada de Janson et al., 2022.⁸

células Th2, progenitores de eosinófilos, mastocitos y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2s). La producción de IL-5 está impulsada por alarminas derivadas del epitelio, incluidas IL-33, IL-25 y TSLP.⁸

En humanos, los eosinófilos son discriminados entre eosinófilos en sangre periférica y tisulares; en condiciones normales, la vida media de los primeros es de aproximadamente 25 horas y la mayoría de los eosinófilos senescentes (o apoptóticos) se eliminan en el hígado y el bazo, en donde son absorbidos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. Respecto a los segundos, se desconoce su vida media, pero se estima que es menor a una semana; en condiciones patológicas se observa una migración de eosinófilos tisulares a través del epitelio hacia la luz, por ejemplo, de bronquios o senos paranasales, en el tejido y luz inflamados los eosinófilos pueden sufrir una muerte celular no apoptótica denominada ETosis de eosinófilos (EETosis); este proceso se asocia con la ruptura de la membrana plasmática, liberación de proteínas de gránulos citotóxicos y de estructuras de cromatina retenida por histonas que son trampas extracelulares de eosinófilos (EET). Los EET forman agregados que contribuyen a la viscosidad de las secreciones observadas en rinosinusitis eosinofílica, otitis media eosinofílica y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

La EETosis también se asocia con la cristalización de galectina-10 para formar cristales de Charcot-Leyden (CLC), que son un sello clásico de la inflamación eosinofílica.^{8,9}

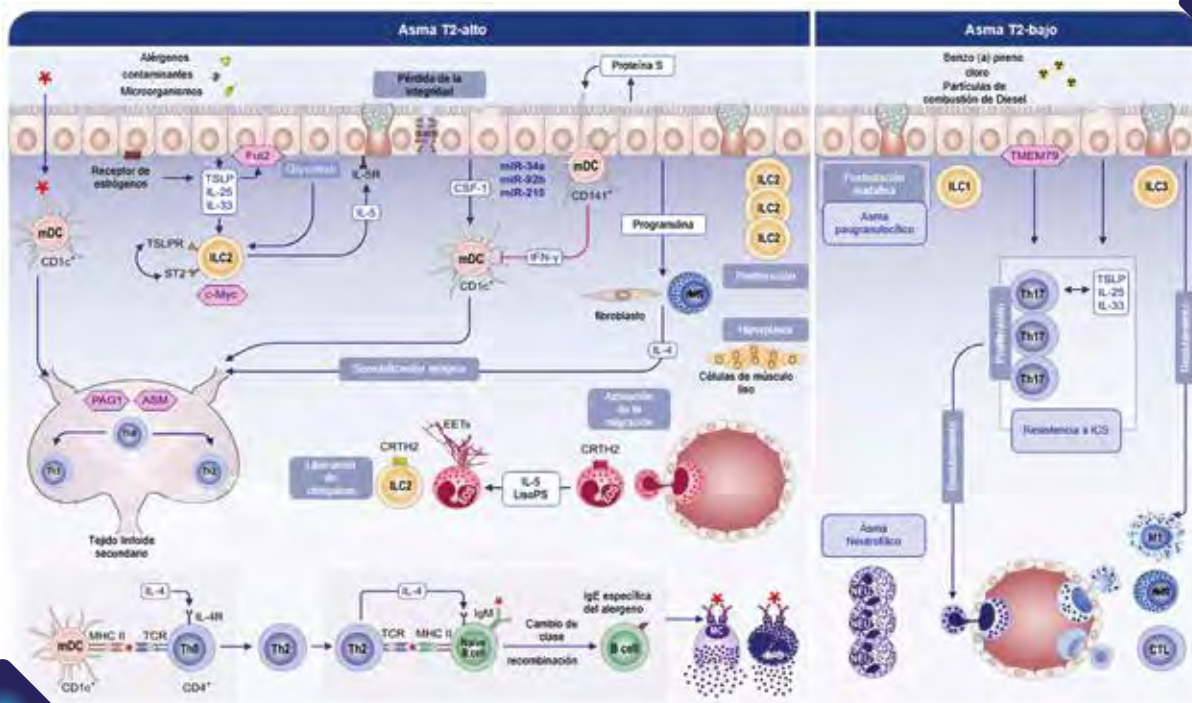


Figura 3. Asma T2-alto: tras la estimulación por alérgenos, contaminantes o microorganismos, las BEC liberan IL-33, IL-25 y TSLP, que a su vez activan las ILC2 en la mucosa bronquial. La señalización a través del receptor de estrógeno en BEC también desencadena la liberación de IL-33. IL-33 induce la expresión de Fut2 y la glicosilación de BEC. Este efecto contribuye a la activación sostenida de ILC2 en el asma T2. Existe un bucle de retroalimentación positiva recíproca entre la expresión del TSLPR y el receptor de IL-33 en ILC2. La expresión de c-Myc autoriza a ILC2 a liberar IL-5 e IL-13. IL-5 estimula BEC y contribuye a la pérdida de integridad epitelial. El CSF-1 y los micro ARN miR-34a, miR-92b y miR-210 son factores derivados del epitelio que permiten que las mDC CD1c+ se trasladen a los SLT durante la fase de sensibilización del asma alérgica. Por otro lado, BEC libera progranulina que, a su vez, activa los fibroblastos y las células NKT para producir IL-4. Esta citocina es obligatoria para la polarización Th2 de las células T vírgenes (Th0) en SLT. Las mDC CD1c+ cargadas con alérgenos migran al SLT, donde estimulan a las células B vírgenes para que adquieran un fenotipo Th2 tras la entrada de IL-4. Posteriormente, las células Th2 se comunican con las células B IgM+ vírgenes para mediar su recombinación de cambio de clase a IgE. Las células B conmutadas liberan IgE específica de alérgeno que sensibiliza a los mastocitos residentes y recluta basófilos para su activación en la mucosa de las vías respiratorias. La expresión de fosfoproteína asociada con microdominios 1 enriquecidos con glicoesfingolípidos (PAG1) y esfingomielinasa ácida (ASM) también regula la polarización Th0 (Th1 vs Th2) en SLT. Además de la IL-5, la lysoPS desencadena la desgranulación de eosinófilos y la liberación de EET en el asma T2 alto. Asma T2-bajo: el asma paucigranulocítica se caracteriza por la fosforilación oxidativa de BEC, mientras que el asma neutrofílica se asocia con una mayor activación de las ILC1 e ILC3. Las mutaciones en la TMEM79 impulsan la proliferación de células Th17 que, a su vez, intervienen en el reclutamiento de neutrófilos. Varios contaminantes como el venzo pireno, el cloro y las partículas de escape de diesel dañan BEC y provocan la liberación de TSLP, IL-25 e IL-33. Estas citocinas actúan de forma sinérgica con las células Th17 para impulsar la resistencia a los corticosteroides inhalados en el asma neutrofílica. Los contaminantes también contribuyen al reclutamiento de macrófagos M1, células NKT y células T citotóxicas (CTL) en las vías respiratorias.

BEC: células epiteliales bronquiales; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; ILC2: células linfoides innatas del grupo 2; Fut2: fucosil-transferasa 2; TSLPR: receptor TSLP; ST2: supresión de tumorigenicidad 2; CSF-1: factor estimulante de colonias 1; mDC: Células dendríticas; mDC 1c+: células dendríticas mieloides CD1c+; SLT: tejidos linfoides secundarios; NKT: células T asesinas naturales; Th0: linfocitos T vírgenes; PAG1: Fosfoproteína recombinante asociada con microdominios de glicoesfingolípidos 1; ASM: esfingomielinasa ácida; lysoPS: lisofosfatidilserina; EET: trampas extracelulares; CRTh2: molécula homóloga del receptor quimiotáctico con expresión en linfocitos Th2; ILC1: células linfoides innatas del grupo 1; ILC3: células linfoides innatas del grupo 3; TMEM79: proteína transmembrana 79; CTL: linfocitos T citotóxico.

Fuente: imagen tomada y modificada de Agache et al., 2021.⁷



Inflamación, ambiente y asma

La epigenética se refiere a cambios potencialmente hereditarios que regulan la expresión génica pero no implican cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN. El epigenoma es el conjunto de todas las modificaciones epigenéticas en el genoma de un individuo, está influenciado principalmente por la exposición ambiental y la variación genética. Los cambios epigenéticos pueden ser causados por exposición a la contaminación ambiental, tabaquismo o exposición al humo de cigarro, factores dietéticos (vitamina D, folatos) o administración de medicamentos.¹⁰

Existen tres procesos epigenéticos clave que modulan la expresión génica: la metilación del ADN, la modificación de las colas de las histonas y los ARN no codificantes. Los estudios epigenéticos más comunes en el asma son las investigaciones de los cambios en la metilación del ADN.

Las alteraciones en el epigenoma se reconocen cada vez más como mecanismos por los cuales las exposiciones intrauterinas aumentan el riesgo de enfermedad postnatal; dentro de estas exposiciones intrauterinas se encuentran la alimentación materna, tabaquismo y exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos relacionados con el tráfico vehicular.²

Por otra parte, los pacientes con asma que fuman tienen peor control de su enfermedad y presentan un deterioro de la función pulmonar más rápido que en los pacientes con asma que no fuman. El fumar puede modificar la inflamación asociada con el asma, una respuesta reducida al tratamiento con corticosteroides; los posibles mecanismos de resistencia a los corticosteroides pueden incluir alteraciones en los fenotipos de células inflamatorias en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos (por ejemplo, aumento de neutrófilos o reducción de eosinófilos), cambios en la relación alfa-beta del receptor de glucocorticoides, una mayor activación de los factores de transcripción proinflamatorios o una actividad reducida de la histona desacetilasa.

Dejar de fumar y evitar la exposición al humo de segunda mano y los contaminantes ambientales/ocupacionales son intervenciones importantes y de bajo costo, pero a menudo ignoradas. Diversos estudios demuestran que dejar de fumar se asocia con reducción de la inflamación y de las exacerbaciones neutrofilicas, así como mejoría significativa en los síntomas, la función pulmonar y el control del asma en comparación con los pacientes que continuaron fumando.¹¹

Diferencias de género en la respuesta inmune en el asma

Existe una gran cantidad de información respecto al dimorfismo sexual en la respuesta inmune. La respuesta inmunitaria innata y adaptativa disminuida en los hombres se atribuye a las hormonas sexuales (testosterona). También se ha encontrado que las atletas femeninas presentaban broncoconstricción grave inducida por el ejercicio en la fase lútea del ciclo menstrual, esto relacionado probablemente con el incremento de los niveles de progesterona.

Los roles de género y los cambios en las ocupaciones tradicionalmente realizadas por hombres o mujeres pueden influir en el desarrollo del asma. Recientemente, se informó de una mayor frecuencia de asma relacionada con el trabajo en mujeres que en hombres, posiblemente debido a que las mujeres suelen trabajar en lugares altamente contaminados como hospitales, fábricas, escuelas o en tareas de limpieza.¹⁰

Otros estudios han mostrado una fuerte asociación entre nuevos síntomas de asma y un índice de masa corporal (IMC) incrementado, pero sólo en mujeres, y una mayor prevalencia de obesidad en mujeres con asma en comparación con mujeres sin asma aparentemente relacionado a la producción de estrógenos.^{10,12}

2. Broncoespasmo e hiperreactividad bronquial

La característica fisiopatológica del asma es la obstrucción variable y reversible al flujo aéreo espiratorio que se presenta como resultado de episodios repetitivos de contracción del músculo liso bronquial (broncoconstricción) y que puede ser documentada en las personas con asma mediante la espirometría, donde el registro con broncodilatador identifica su carácter reversible. Los cuadros de obstrucción bronquial se presentan con gravedad variable y suelen limitarse con uso medicamentos broncodilatadores en forma espontánea.

La hiperreactividad bronquial (HRB) es un fenómeno implicado en los cuadros de broncoespasmo y se refiere a la respuesta exagerada del músculo liso bronquial frente a estímulos específicos directos (por ejemplo, la exposición a ácaros o pólenes) o poco específicos. Esta sensibilidad incrementada a desencadenantes provoca episodios de broncoespasmo agudo y detona empeoramiento de síntomas y exacerbaciones.¹³

La hiperreactividad bronquial es una manifestación de "inestabilidad" en la vía aérea y es común que se presente durante el ejercicio o tras exposiciones específicas, también puede ser estudiada y provocada para su confirmación en el laboratorio de función pulmonar mediante pruebas de reto bronquial directas o indirectas.

Esta tendencia a la HRB y la presencia de broncoespasmo intermitente determina síntomas como la disnea, relacionada con el incremento de la resistencia en la vía aérea y que implica mayor esfuerzo respiratorio; a su vez, la obstrucción persistente y repetitiva puede provocar atrapamiento aéreo con disnea relacionada a este y que en estados de exacerbaciones graves puede conducir a las personas a cuadros de insuficiencia respiratoria aguda.

La tos y la hipersecreción de moco se presentan también secundarias a la obstrucción bronquial e HRB, siendo el estímulo irritativo inmediato sobre el epitelio el detonante inicial y, posteriormente, en respuesta al estímulo biomecánico secundario al estrechamiento de la vía aérea y al estímulo químico causado por las células y citocinas inflamatorias.¹⁴

Las personas con asma sin tratamiento o con tratamiento subóptimo tanto de la inflamación como broncoespasmo, y aquellas con HRB no atendida son propensas a más exacerbaciones y la HRB correlaciona con incremento en los marcadores de inflamación y mayor gravedad de la enfermedad.^{13,14}

3. Remodelación de la vía aérea

La inflamación bronquial crónica y los episodios repetitivos de broncoespasmo conducen a cambios estructurales y deformación de la arquitectura en la pared bronquial conocidos como remodelación de las vías aéreas. Hay daño epitelial generalizado en la vía respiratoria de las personas con asma. La morfología y la función anormales de las vías aéreas pueden observarse desde etapas tempranas en la evolución de la enfermedad, y este estado anormal de lesión y reparación crónica deteriora la barrera epitelial y favoreciendo la remodelación y, por tanto, la pérdida de la función pulmonar.¹⁴⁻¹⁶

La remodelación resulta entonces del engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal con depósito de colágeno subepitelial, fibrosis subepitelial, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso y de las células caliciformes con hipersecreción de moco y angiogénesis, lo cual conlleva a estrechamiento fijo de la vía aérea y pérdida progresiva de la función pulmonar.¹⁴⁻¹⁶ Así, la transgresión constante sobre la vía aérea de las personas con asma y la vinculación de los distintos mecanismos de daño impactan en la evolución y en la gravedad de la enfermedad.

Conclusiones

Detrás de los episodios de síntomas existen diversos mecanismos fisiopatogénicos que interactúan entre sí provocando daño al epitelio con estrechamiento de la luz de la vía aérea y, en consecuencia, ocasionando obstrucción al flujo aéreo espiratorio, inflamación y remodelación de la vía aérea desde etapas precoces de la evolución de la enfermedad, e incluso en ausencia de síntomas. Por lo anterior, la atención y el tratamiento deben ser continuos, personalizados y dirigidos al rasgo tratable evidente en cada evaluación.

Fuentes consultadas

- 1.- Maggi E, Parronchi P, Azzarone BG, Moretta L. A pathogenic integrated view explaining the different endotypes of asthma and allergic disorders. *Allergy*. 2022;77(11):3267-3292.
- 2.- Sharma S, Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic regulation of immune function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(2):259-265.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
- 4.- Runnstrom M, Pitner H, Xu J et al. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologicals in severe asthma. *J Inflamm Res*. 2022; 15:241-249.
- 5.- Porpodins K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A et al. Eosinophilic asthma, phenotypes-endotypes and current biomarkers of choice. *J Pers Med*. 2022;12(7):1093.
- 6.- Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in asthma: a molecular perspective to precision medicine. *Front Pharmacol*. 2022; 12:793409.
- 7.- Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390-3407.
- 8.- Janson C, Bjermer L, Lehtimäki L et al. Eosinophilic airway diseases: basic science, clinical manifestations, and future challenges. *Eur Clin Respir J*. 2022;9(1):2040707.
- 9.- Asano K, Ueki S, Tamari M et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020;75(12):3087-3099.
- 10.- Ekpruke CD, Silveyra P. Sex Differences in airway remodeling and inflammation: clinical and biological factors. *Front Allergy*. 2022; 3:875295.
- 11.- Papaioannou AI, Fouka E, Ntontsi P et al. Paucigranulocytic asthma: potential pathogenetic mechanisms, clinical features, and therapeutic management. *J Pers Med*. 2022;12(5):850.
- 12.- Tooba R, Wu TD. Obesity and asthma: A focused review. *Respir Med*. 2022; 204:107012.
- 13.- Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):56-62.
- 14.- Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front Pediatr*. 2019; 7:68.
- 15.- Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. *Clin Respir J*. 2021;15(10):1027-1045.
- 16.- Joseph C, Tatler AL. Pathobiology of airway remodeling in asthma: the emerging role of integrins. *J Asthma Allergy*. 2022; 15:595-610.

Pruebas de función pulmonar en asma

Erika Meneses Tamayo,
Laura Graciela Gochicoa Rangel

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía respiratoria y el antecedente de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos, los cuales varían con el tiempo y en intensidad. Desde el punto de vista funcional, los individuos con asma presentan limitación variable al flujo de aire espiratorio,¹ siendo la evaluación de la función pulmonar, junto con la clínica, el estándar de oro para establecer el diagnóstico, determinar la gravedad y evaluar el control de la enfermedad.

Existe una amplia variedad de pruebas de función pulmonar que varían en complejidad y permiten identificar el proceso fisiológico de la enfermedad mediante las anomalías en el flujo aéreo, aumento en las resistencias de la vía respiratoria, modificaciones en el retroceso elástico pulmonar, presencia de atrapamiento aéreo, heterogeneidad en la ventilación e inflamación en la vía aérea.²

En este capítulo se describirán las distintas pruebas de función respiratoria que pueden realizarse en sujetos con diagnóstico o sospecha de asma de acuerdo con los algoritmos vigentes (**Figura 1**).

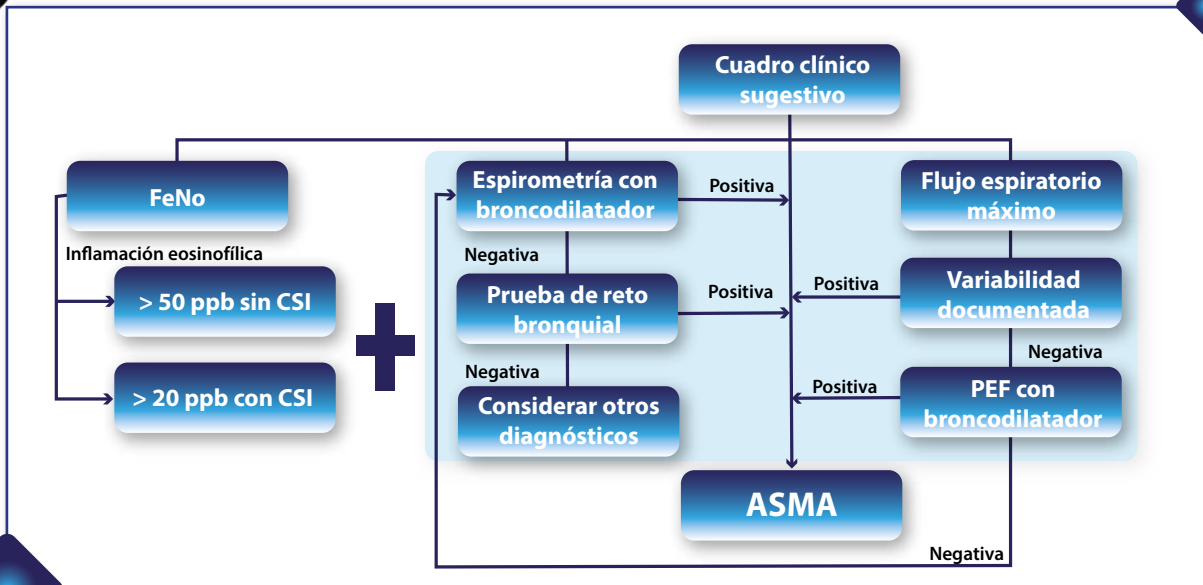


Figura 1. Algoritmo de pruebas para realizarse en pacientes con diagnóstico o sospecha de asma.

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico; CSI: corticosteroides inhalados.

Fuente: modificado de Reddel et al., 2021¹ y Plaza et al., 2022.⁶

Flujo espiratorio máximo

El flujo espiratorio máximo (*Peak Expiratory Flow*, PEF) refleja distintas características fisiológicas de las vías respiratorias y sus reflejos neuromusculares, como el retroceso elástico pulmonar, el calibre de las vías respiratorias, el volumen pulmonar, el esfuerzo y la integridad neuromuscular.³ Wright introdujo por primera vez el PEF en 1959 para medir la función pulmonar de manera ambulatoria,⁴ y fue evolucionando hasta emplearse como automonitoreo, al desarrollar instrumentos económicos, ligeros y pequeños.

EL PEF puede utilizarse para confirmar el diagnóstico de asma, para monitorizar la variabilidad a lo largo del tiempo (predicador de deterioro), definir el control de asma y utilizarlo como herramienta de automonitoreo por los pacientes como parte del plan de acción en el tratamiento.³

El PEF depende de la cooperación del paciente, por lo que a partir de los 5 años de edad se considera fiable. Se solicita al paciente que haga una inhalación profunda hasta su capacidad pulmonar total, seguido de una pausa <2 segundos para realizar una espiración forzada expresada en litros por minuto (l/m). La medición registrada será la más alta de tres y puede efectuarse sentado o de pie, es importante que todas las mediciones se realicen de la misma manera, por lo que debe registrarse la manera en la que se realizó el estudio.⁵

El resultado esta prueba dependerá de varios factores como la estatura, la edad, el sexo, el origen étnico, el momento del día en el que se realice y la gravedad de la enfermedad, por lo que el monitoreo continuo, realizado al menos por dos semanas, permite que cada individuo establezca su propia línea basal para su seguimiento.⁵

Para el diagnóstico de asma mediante PEF, se necesita observar su variabilidad; el resultado se considera diagnóstico de asma cuando existe una variabilidad >20% en más de tres días durante un registro de dos

semanas,^{5,6} una variabilidad diaria >10% en adultos y >13% en niños,¹ o demostrar la respuesta al broncodilatador.⁵ La variabilidad se calcula como se muestra en la **Tabla 1**.

Si bien la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y PEF no son intercambiables, aunque de acuerdo con los estudios realizados por Halpin y colaboradores,⁷ la medición del PEF en adolescentes y adultos con asma mostró una fuerte asociación entre el FEV¹ y el PEF, lo que apoya su uso como una prueba adecuada de función pulmonar. Además, el PEF es más accesible que el FEV¹ para su realización, disminuyendo costos.

Espirometría

Es una prueba no invasiva de función pulmonar empleada desde el siglo XIX⁸ que mide el volumen máximo de aire que un individuo puede inspirar y espirar con el máximo esfuerzo. Principalmente mide la capacidad vital forzada (FVC), que es el volumen espirado de manera forzada a partir de una máxima inspiración y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que es el volumen espirado en el primer segundo durante la maniobra de FVC.^{8,9}

La espirometría es una de las pruebas de función pulmonar más robustas para el diagnóstico y seguimiento del asma.^{1,5,6} El índice FEV1/FVC representa el porcentaje de aire que un individuo puede exhalar de manera forzada en el primer segundo de una maniobra de FVC, su disminución refleja obstrucción de la vía aérea, dato característico de la enfermedad asmática, que suele ser reversible.⁸

Para evaluar la variabilidad al flujo de aire mediante espirometría, después de realizar la medición inicial⁹ se aplica un medicamento broncodilatador (salbutamol, por lo general) y se repite la maniobra 15 minutos después (**Tabla 2**).

Tradicionalmente, se ha considerado que existe respuesta positiva al broncodilatador cuando se documenta un incremento en FVC y/o en FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml en adultos y un FEV1 \geq de 12% en niños, entre la medición basal y la postbroncodilatador;^{1,6,9} sin embargo, el último consenso sobre interpretación de pruebas de función respiratoria de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS), en conjunto con la Asociación Americana del Tórax (ATS),¹⁰ definió que hay respuesta significativa al broncodilatador cuando existe un cambio porcentual $\geq 10\%$ en relación con el valor predicho de cada individuo (**Tabla 1**).

Cuando los individuos con asma persisten con un cociente reducido de FEV1/FVC o sin una respuesta significativa al broncodilatador, puede atribuirse a la presencia de cambios estructurales (remodelación) en las vías respiratorias.²

Aunque el FEV1 es el indicador más confiable del estado del flujo aéreo, correlaciona poco con la gravedad de la enfermedad y los pacientes con asma grave pueden presentarse sin respuesta al broncodilatador. La respuesta significativa a broncodilatadores en la FVC nos indica que el aire se encontraba "atrapado" y fue movilizado con esta maniobra.²

Pruebas de reto bronquial

Las pruebas de reto bronquial son capaces de identificar y cuantificar la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). Pueden realizarse mediante un estímulo de acción directo como la metacolina, o indirectamente por estímulos físicos o farmacológicos que

inducen broncoconstricción de las vías respiratorias a través de la activación de las células inflamatorias o neuronales (**Figura 2**).¹¹

Prueba de reto bronquial con ejercicio

Esta prueba indirecta induce deshidratación e hiperosmolaridad de las células de la pared bronquial por transferencia de agua y calor al aire inspirado en un periodo corto, así como el enfriamiento de las vías respiratorias por evaporación del agua, generando la degranulación de mastocitos y estimulando terminaciones neuronales de la pared de los bronquios, lo que da lugar al broncoespasmo y broncoconstricción.¹¹

La prueba puede realizarse en banda sin fin o en cicloergómetro, siempre que el protocolo utilizado logre el aumento rápido en la ventilación (aproximadamente 60% de la ventilación voluntaria máxima) o se alcance el objetivo de la frecuencia cardiaca (>85% de la frecuencia cardiaca máxima), en un periodo no mayor a dos o tres minutos, ya que el lapso de calentamiento puede disminuir el grado de la broncoconstricción. Una vez alcanzado el objetivo en ventilación o frecuencia cardiaca, deberá mantenerse el ritmo por cuatro a seis minutos. Durante toda la prueba, el individuo está expuesto a temperatura <25 °C y usa una pinza nasal. Al terminar la prueba, se realiza la espirometría (dos maniobras aceptables con una diferencia menor de 150 ml entre cada una) de manera seriada a los tres, seis, diez, quince, y treinta minutos; tomando en cuenta el mejor FEV1 técnicamente válido en cada prueba. En general, la caída se presenta entre el minuto cinco y el diez posterior a la finalización del ejercicio.¹² La prueba se considera positiva si hay una caída >10% en FEV1 en adultos y >12% en niños (**Tabla 1**).¹



Figura 2. Pruebas de reto bronquial.
Fuente: modificado de Hallstrand et al., 2018¹¹ y Coates et al., 2017.¹²

Tabla 1. Pruebas de función pulmonar en asma

Flujo espiratorio máximo			
Variabilidad PEF según GEMA ⁶	$\frac{\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}}{\text{PEF máximo}} \times 100$	≥ 20% por 3 días por 2 semanas	
Variabilidad PEF según GINA ¹	$\frac{\text{PEF mayor} - \text{PEF mínimo}}{([\text{PEF mayor} + \text{PEF mínimo}]/2)} \times 100$	≥ 10% adultos ≥ 13% niños Diario por 1 o 2 semanas	
Seguimiento PEF5	<80% predicho posterior al broncodilatador	No se ha logrado buen control	
PEF respuesta a broncodilatador (BD) ⁵	$\frac{\text{PEF post-BD} - \text{PEF pre-BD}}{\text{PEF pre-BD}} \times 100$	Cambio ≥15% niños Cambio ≥12% adultos	
Espirometría			
Espirometría con broncodilatador ¹⁰	$\frac{\text{FEV1 post-BD} - \text{FEV1 pre-BD}}{\text{FEV1 predicho}} \times 100$ y/o $\frac{\text{FVC post-BD} - \text{FVC pre-BD}}{\text{FVC predicho}} \times 100$	Respuesta al BD si el resultado es ≥10%	
Espirometría en prueba de reto bronquial ^{11,12}	Con ejercicio $\frac{\text{FEV1 t} - \text{FEV1 basal}}{\text{FEV1 basal}} \times 100$ t = 3, 5, 10, 15, 20, 30 min	Disminución en el FEV1 ≥10% adulto Disminución en el FEV1 ≥12% niños	
	Con metacolina $\frac{\text{FEV1 c} - \text{FEV1 basal}}{\text{FEV1 basal}} \times 100$ c = concentración de metacolina	Disminución en el FEV1 ≥20%	
FeNO			
	Adulto	Niños <12 años	
Sin CSI ¹⁵	≥50 ppb	≥35 ppb	Probabilidad alta
	25-50 ppb	20-35 ppb	Probabilidad intermedia
	≤25 ppb	≤20 ppb	Probabilidad baja
Con CSI ^{15,19}	≥20 ppb		Probabilidad alta

PEF: flujo espiratorio máximo, BD: broncodilatador; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo de una maniobra de FVC; FVC: capacidad vital forzada; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; CSI: corticosteroides inhalados; GEMA: Guía española del manejo de asma; GINA: Iniciativa global para el asma.

Fuente: elaborado con información de Reddel et al., 2021,¹ BTS, 2019,⁵ Plaza et al., 2022,⁶ Stanojevic et al., 2022,¹⁰ Hallstrand et al., 2018,¹¹ Coates et al., 2017,¹² Larenas Linnemann et al., 2020¹⁵ y Ulrik et al., 2021.¹⁹

Tabla 2. Medicamentos utilizados para la espirometría postbroncodilatador

Broncodilatador	Dosis
Salbutamol	Adultos: 400 mcgs (4 disparos) Niños: 200 mcgs (2 disparos)
Bromuro de ipratropio	Adultos: 160 mcg (8 disparos)
Salbutamol MNB	5 mg (6-10 l/min)

Fuente: elaborado con información de Graham et al., 2019.⁹

Tabla 3. Preparación de las diluciones para la prueba de metacolina

Metacolina	Tomar	Agregar: NaCl (0.9%)	Dilución obtenida
Ejemplo de dilución en concentración cuadruplicada			
100 mg	100 mg	6.25 ml	A: 16 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución A	9 ml	B: 4 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución B	9 ml	C: 1 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución C	9 ml	D: 0.25 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución D	9 ml	E: 0.0625 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución E	9 ml	F: 0.015625 mg·ml ⁻¹
Ejemplo de dilución en concentración doble			
100 mg	100 mg	6.25 ml	A: 16 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución A	9 ml	B: 8 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución B	9 ml	C: 4 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución C	9 ml	D: 2 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución D	9 ml	E: 1 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución E	9 ml	F: 0.5 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución F	9 ml	G: 0.25 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución G	9 ml	H: 0.125 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución H	9 ml	I: 0.0625 mg·ml ⁻¹
	3 ml de dilución I	9 ml	J: 0.03125 mg·ml ⁻¹

A partir de 100 mg de metacolina en 6.25 ml de solución salina al 0.9% (NaCl) se realizan las diluciones a las concentraciones deseadas, como se ejemplifica en el cuadro.

Fuente: elaborados por los autores con información de Coates et al., 2017.¹²

Prueba de reto bronquial con metacolina

La metacolina interactúa directamente con los receptores muscarínicos en el músculo liso, generando broncoconstricción. Esta prueba se realiza en aquellos individuos con espirometría normal, pero cuadro clínico sugestivo de asma, ya que un resultado negativo en esta prueba descarta por completo el diagnóstico.¹² Dada la disponibilidad de los nebulizadores, se recomienda administrar secuencialmente diluciones en concentración doble o cuádruple (**Tabla 3**).

Después de la administración de cada dosis de metacolina, se realiza una espirometría dentro de los 30-90 segundos posteriores al término de la nebulización, no deben realizarse más de tres maniobras. Posteriormente, se calcula el porcentual del FEV1; se considerará como una prueba positiva si la caída es >20%, por lo que se administrará broncodilatador y se repetirá la prueba 10 a 20 minutos después. Si no se presenta caída del FEV1, se administrará la siguiente dosis correspondiente hasta terminar el protocolo, y si continúa sin presentar caída del FEV1, se realiza la espirometría con broncodilatador (**Tabla 1**).¹²

Fracción exhalada de óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un gas lipofílico que se sintetiza en el epitelio respiratorio por la enzima óxido nítrico sintasa y se considera un marcador de inflamación tipo 2.¹³ Este gas cumple múltiples funciones en el organismo, destacando inhibición de la actividad proinflamatoria, antiagregación plaquetaria, oxidación mitocondrial y relajación del músculo liso actuando como neurotransmisor en el bronquio.^{13,14}

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se utiliza como un marcador indirecto de inflamación de la vía aérea, es una técnica no invasiva, sencilla y considerada segura durante su realización.¹³⁻¹⁵ Tiene utilidad como prueba diagnóstica, para valorar el apego y respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados y también como monitoreo de las distintas comorbilidades que pudieran interferir en el control del asma.¹⁵

Es recomendable interpretar la prueba de FeNO considerando el contexto clínico (síntomas clave durante al menos seis semanas) y de preferencia en conjunto con la espirometría.^{15,16} También es importante recordar que refleja la probabilidad de que la inflamación sea de tipo eosinofílico, siendo para el adulto un valor <25 ppb probabilidad baja, de 25-50 ppb probabilidad intermedia y valores >50 ppb alta probabilidad mientras que en niños menores de 12 años, los valores <20 ppb reflejan probabilidad baja, 20-35 ppb probabilidad intermedia y >35 ppb alta probabilidad, siempre que el paciente no se encuentra bajo tratamiento con corticosteroides inhalados, pues en este contexto los valores >20 ppb se consideran elevados.¹⁶

Se ha demostrado que niveles elevados de FeNO >57 ppb se asocian con una rápida disminución de la función pulmonar,^{17,18} la persistencia de valores elevados durante la monitorización se asocia a mal apego al tratamiento con esteroides inhalados,^{15,16} y los niveles elevados de FeNO se relacionan con un incremento en las exacerbaciones,¹⁷ por lo que el seguimiento con esta prueba ayuda a disminuirlas y también a reducir el número de hospitalizaciones, en especial en pacientes asmáticas embarazadas.^{15-17,19} Los valores >50 ppb en adultos son un indicador de buena respuesta al tratamiento con esteroides inhalados.¹⁷ Valores de FeNO mayores a >20 ppb junto con otros biomarcadores ayudan a determinar a los candidatos para el inicio de terapia biológica.^{15,19}

Conclusiones

La evaluación de la función pulmonar en individuos asmáticos comprende un gran grupo

de pruebas que sirven como piedra angular para el diagnóstico, seguimiento y monitorización de la enfermedad, por lo que es importante conocer las opciones que se tienen disponibles e interpretarlas en el contexto clínico de cada paciente.

Fuentes consultadas

- 1.- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):17-35.
- 2.- O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and pulmonary physiology of severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):425-438.
- 3.- Hanon S, Vanderhelst E, Vincken W et al. Peak in- and expiratory flow revisited: reliability and reference values in adults. *Respiration.* 2021;100(1):11-18.
- 4.- Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J.* 1959;2(5159):1041-1046.
- 5.- British Thoracic Society, Healthcare Improvement Scotland, National Health Service in Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society / NHS Scotland, 2019. Tomado de <<http://resource.nlm.nih.gov/101772271>>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 6.- Plaza V, Alobid I, Alvarez C et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and controversias. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(2):150-158.
- 7.- Halpin DMG, Meltzer EO, Pisternick-Ruf W et al. Peak expiratory flow as an endpoint for clinical trials in asthma: a comparison with FEV1. *Respir Res.* 2019;20(1):159.
- 8.- Louis R, Satia I, Ojanguren I et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* 2022;2101585.
- 9.- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88.
- 10.- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101499.
- 11.- Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801033.
- 12.- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1601526.
- 13.- Miranda L, Guerrero J. Fracción de óxido nítrico exhalado: una herramienta clínica para las enfermedades pulmonares. *Rev Med Chil.* 2021;149(8):1173-1181.
- 14.- Matsunaga K, Kuwahira I, Hanaoka M et al. An official JRS statement: the principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice. *Respir Investig.* 2021;59(1):34-52.
- 15.- Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(Suppl2):s1-s25.
- 16.- Rupani H, Kent BD. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022;161(4):906-917.
- 17.- Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J.* 2020;55(3):1901633.
- 18.- Coumou H, Westerhof GA, de Nijs SB et al. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1701785.
- 19.- Suppli Ulrik C, Lange P, Hilberg O. Fractional exhaled nitric oxide as a determinant for the clinical course of asthma: a systematic review. *Eur Clin Respir J.* 2021;8(1):1891725.

Perfiles inflamatorios en asma

Ma. Guadalupe de la Eucaristía Alcalá Padilla,
María Gabriela Avelar Bribiesca,
Gabriela Gaxiola de Alba

Introducción

El asma se caracteriza por la presencia heterogénea de signos, síntomas, tiempo, evolución, severidad y capacidad de respuesta al tratamiento, siendo estos el reflejo de los mecanismos subyacentes a la patología. Su fisiopatología es la obstrucción variable de las vías respiratorias, causada por una reducción en su diámetro, mediada por inflamación crónica de la pared de las vías respiratorias con infiltración y activación de células inmunitarias, que desencadenan producción de moco, remodelación de la pared de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial.¹ Debido a que la inflamación es el punto central en la patogénesis del asma, el objetivo principal del tratamiento es controlarla para evitar futuras exacerbaciones.

Clasificación del asma

Con el fin de clasificar y conceptualizar las características moleculares y fisiopatológicas del asma, se establecieron grupos que comparten un mismo mecanismo fisiopatológico, denominados endotipos.^{1,2} Dentro del área de la medicina de precisión, estas clasificaciones brindan la ventaja de ser objeto de tratamientos específicos para el mecanismo causante.

Con base en el perfil inflamatorio, el asma se clasifica en los endotipos T2-alto (con inflamación tipo 2) y T2-bajo (sin inflamación tipo 2) (**Figura 1**).¹⁻³



Figura 1. Endotipos del asma y su asociación con diferentes fenotipos de asma.
Fuente: modificado de Holgate et al., 2015.²⁰

Endotipo T2-alto

El endotipo T2-alto se caracteriza típicamente por diferentes grados de inflamación mediada por eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos T auxiliares Th2, los cuales secretan IL-4, IL-5 e IL-13, células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2), alarminas y células B productoras de IgE, pudiendo presentar correlación alérgica o no alérgica.³

Dentro de las funciones de las células Th2, las más características son la activación de células epiteliales de las vías respiratorias, quimio atracción de células efectoras (mastocitos, eosinófilos y basófilos), remodelación del epitelio y la matriz subepitelial y posible hipersensibilidad desencadenada por IgE a aeroalérgenos (**Tabla 1**).⁴

Alarminas

Tras la estimulación de las vías respiratorias por múltiples agentes, se presenta una respuesta mediante la liberación de citocinas llamadas alarminas, que son mediadores derivados del epitelio, que incluyen la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), la IL-25 y la IL-33. Estos son mediadores de citocinas que inician múltiples vías de señalización T2 en respuesta a antígenos y la inflamación provocada por potenciales alérgenos.⁴

En el escenario de un paciente con asma, la barrera epitelial respiratoria se encuentra alterada con una marcada pérdida de E-cadherina y claudina que, de manera normal, median las uniones intercelulares estrechas, generando un epitelio poroso, el cual ofrece a alérgenos y microbios un fácil acceso al tejido estromal.⁴

TSLP, IL-33 e IL-25 activan principalmente a las ILC2, en particular la TSLP, que prepara las células presentadoras de antígenos (APC) para promover la inmunidad T2 mediante la activación de las células T y las células B, mientras que la IL-33 parece ser el amplificador de la respuesta del asma T2 e interviene en la remodelación de las vías respiratorias en cuadros refractarios graves.⁴

Tabla 1. Características del asma T2-alto

		Biomarcadores	Mediadores inmunológicos
Generalmente inicio temprano (infancia)	Respuesta favorable a corticoides	Eosinófilos (en sangre/esputo) FeNO IgE sérica	Células Th2 IL-4 IL-13 IL-6 IL-9 IgE ILC2 Basófilos, mastocitos Prostaglandinas IL-25, IL-33, TSLP
Inicio tardío: edad adulta (mujeres)	Sin respuesta favorable a corticoides		
Asma eosinofílica: asma alérgica Asma no alérgica			

Fuente: modificado de Gans et al., 2019.¹³

Citocinas Th2

Las células dendríticas (DC) activadas inducen la expresión de una respuesta tipo Th2 en presencia del factor de transcripción maestro GATA-3. Las células Th2 estimulan la inmunidad de tipo 2 mediante la secreción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 y poseen funciones inflamatorias, fibrogénicas y estimuladoras de la remodelación adicional de las vías respiratorias mediante la activación de fibroblastos.⁴

La IL-4 es la única que puede impulsar la inducción de células Th2, siendo esta la citocina predominante que impulsa la diferenciación de las células Th2 y la producción de citocinas, incluidas IL-5 e IL-13, así como la activación de las células B del cambio de isotipo de IgE.⁴

Tanto IL-4 como IL-13 utilizan una cadena IL-4R común para iniciar la señalización a través de la fosforilación y activación del transductor de señal del factor de transcripción y activador de transcripción-6 (STAT6); promoviendo la sobreexpresión de las células caliciformes, el aumento de la secreción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias.⁴

La IL-5 es el principal promotor de la diferenciación y maduración de los progenitores de eosinófilos en la médula ósea, así como en su quimiotaxis y supervivencia, también apoya el desarrollo de otras células tipo 2, incluidos mastocitos y basófilos.⁴

Células linfoides innatas tipo 2

Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias mediante la producción de citocinas de tipo 2 y anfirregulina. La inflamación mediada por ILC2 se produce principalmente a través de la producción de citocinas de tipo 2, incluidas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que se producen como respuesta a la estimulación con citocinas de la familia TNF e IL-1 de células epiteliales, fibroblastos y macrófagos; TSLP de células epiteliales; IL-25 de SCC y RANK-L de células Th2, mediadores lipídicos de mastocitos y neuropéptidos.⁵



Mastocitos y basófilos

Los mastocitos son esenciales en el desarrollo del asma y pueden tener efectos sustanciales sobre el músculo liso, la hipersecreción mucosa y la remodelación en la vía respiratoria mediante la liberación de proteasas como la triptasa y los factores de crecimiento. Los mastocitos expresan niveles altos del receptor ST2 de IL-33 y se ha demostrado que son activados por IL-33, la cual estimula a los mastocitos para que produzcan citocinas Th2, particularmente IL-13 a través de la cascada de 5-/12-lipoxigenasa.⁷

Tanto los mastocitos como los basófilos expresan el receptor de IgE de alta afinidad (FcεR1) y ST2 y son activados por IgE, así como por la IL-33 ya mencionada. Tras su activación, tanto los mastocitos como los basófilos secretan histamina y mediadores lipídicos, como la prostaglandina D2 (PGD2) y cisteinil leucotrieno (CysLT), mientras que la triptasa y las proteasas son exclusivas de los mastocitos.⁴

Eosinófilos

En el asma, los eosinófilos se reclutan normalmente en los tejidos durante las respuestas inflamatorias tipo 2. Los eosinófilos se caracterizan por gránulos citoplasmáticos típicos que contienen proteínas citotóxicas, citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos que ocasionan una cascada que favorece la contracción del músculo liso de las vías respiratorias e inhiben su relajación.⁶

Los eosinófilos también modifican su entorno al liberar TGF-β, cuyos niveles se correlacionan con la remodelación de las vías respiratorias por medio de los fibroblastos, particularmente el engrosamiento de la membrana basal, además sintetizan y liberan múltiples citocinas de tipo 2, como IL-4, IL-6, IL-9, IL-13 y mediadores de lípidos, como cisteinil leucotrienos, que pueden potenciar los procesos inflamatorios tipo 2.⁶

IgE sérica

La IgE sérica tiene la capacidad de influir en múltiples funciones de células inmunitarias y estructurales que participan en la patogenia de la inflamación alérgica crónica mediante receptores específicos de alta afinidad (FcεRI) y de baja afinidad (FcεRII). El receptor de alta afinidad se expresa en mastocitos, basófilos, DC, músculo liso de las vías respiratorias, células epiteliales, células endoteliales y eosinófilos.

La IgE facilita la presentación de antígenos por parte de las DC y tiene un efecto directo sobre las funciones de los eosinófilos, la liberación de peroxidasa de eosinófilos, el aumento de la expresión de integrina y la liberación de TNF-α. También activa directamente la producción IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α, TSLP y quimiocinas (CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10), provocando la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, ocasionando remodelación de estas.⁷

Una vez descrito el trasfondo inmunológico del asma con inflamación tipo 2, los diferentes endotipos pueden expresarse en el individuo como un conjunto de manifestaciones clínicas (fenotipos):

Asma alérgica: comúnmente se tiene inicio en la niñez y se asocia con antecedentes personales y/o familiares de enfermedades alérgicas como rinitis alérgica, eccema y alergia alimentaria o a medicamentos. En el análisis de esputo inducido se presenta inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Los pacientes con este fenotipo de asma suelen responder bien al tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI).⁸

Asma eosinofílica: el perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener pocas células inflamatorias (paucigranulocíticas). Los pacientes con asma no alérgica a menudo presentan una menor respuesta en el corto plazo a los CSI, así como ausencia de sensibilización en pruebas *in vivo* o *in vitro* para aeroalérgenos.⁸

El asma eosinofílica se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal. Aunque aún no se ha desarrollado una prueba diagnóstica estándar, los recuentos de eosinófilos en sangre periférica de ≥ 150 células/ μ l se han utilizado generalmente como punto de corte para describir el asma eosinofílica y pueden identificarse fácilmente en la atención médica de primer nivel. Los niveles de óxido nítrico exhalado (FeNO) también se utilizan para sugerir este fenotipo de asma (Figura 2).⁹⁻¹¹

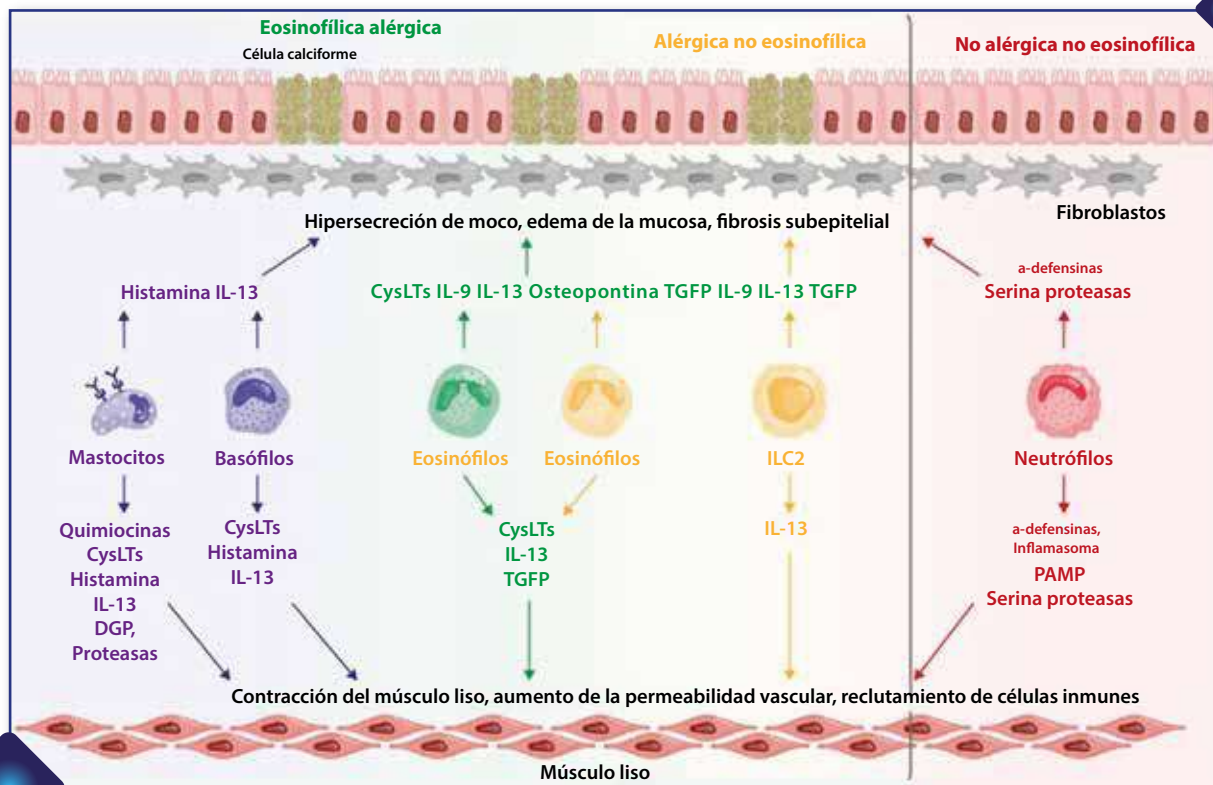


Figura 2. Mecanismos inmunológicos del asma eosinofílica alérgica y no alérgica. CysLT: cisteinil leucotrienos; ILC2: células linfoides innatas tipo 2; IL: interleucina; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DGP: prostaglandinas; TGF: factor de crecimiento transformante. Fuente: modificado de Oppenheimer et al., 2022.¹⁹

El asma eosinofílica puede ser alérgica o no:

El asma eosinofílica alérgica se define, generalmente, como el asma asociada con la sensibilización a los aeroalérgenos; estos, ya mencionados, contribuyen a los síntomas del asma y a la inflamación de las vías respiratorias. La inhalación de alérgenos provoca broncoconstricción aguda, seguida de inducción de células inflamatorias que desencadena una respuesta asmática. El asma alérgica es un proceso impulsado por una respuesta inmunológica tipo Th2, donde interfieren las interleucinas: IL-5, IL-4 e IL-13; las dos últimas, en especial IL-4, son fundamentales para el cambio de clase a inmunoglobulina IgE, suele acompañarse de antecedentes de atopia o comorbilidades como eccema y rinitis alérgica e inicia, por lo común, en la infancia; sin embargo, no es frecuente durante el primer año de vida dado que la sensibilización a los aeroalérgenos no ocurre antes de los 2 años y tiene en pico de incidencia en la adolescencia, cuando la sensibilización a los alérgenos desempeña un papel importante en el desarrollo del asma.¹²

Endotipo T2-bajo

El asma T2-bajo se define como asma en ausencia de respuesta inmunológica prominente de la vía T2 (Tabla 2).¹³

Tabla 2. Características del asma T2-bajo (sin inflamación tipo 2)

		Biomarcadores	Mediadores inmunológicos
Generalmente de inicio tardío: edad adulta	Asociado a obesidad, tabaquismo, edad adulta, infecciones	Sin biomarcadores establecidos	Células Th1/Th3
Asma neutrofílica			Neutrófilos
Asma paucigranulocítica	Sin respuesta favorable a corticoides (Inicio tardío)		IL-1
			IL-6
			IL-17
			IL-8
			IL-3
			TNF- α
			IFN- γ
			Sistema nervioso parasimpático
			Músculo liso

Fuente: modificado de Gans et al., 2019.¹³

Los perfiles inflamatorios en esta clasificación se caracterizan por infiltrados en la vía aérea de tipo neutrofílico y paucigranulocítico. Son promovidos por IL-6, IL-8, IL-17, IL-22. El asma T2-bajo es poco común en niños y adolescentes, su inicio es más frecuente en la edad adulta, mujeres y personas con obesidad, generalmente con pobre respuesta a corticosteroides inhalados.¹⁴

Las vías más consistentes identificadas en pacientes con asma T2-bajo son las relacionadas con la activación de las células Th1 y/o Th17 y el inflammasoma, relacionadas con la vía IL-1 β . Esto conlleva a que su perfil de citocinas se conforma principalmente por TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 y la familia de la IL-12.^{2,4}

Neutrófilos

Los neutrófilos son las células efectoras inmunitarias innatas más abundantes en el endotipo T2-bajo, pueden generar lesión epitelial de las vías respiratorias mediante la liberación de proteasas, la inducción de estrés oxidativo y la degranulación de células caliciformes; entre sus funciones se incluyen la fagocitosis, la degranulación y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), estas últimas median la activación del inflammasoma y la secreción de IL-1 β de los monocitos y contribuyen a la lesión.¹³ La exposición de células epiteliales de las vías respiratorias cultivadas con las NET induce aún más la toxicidad epitelial, reflejada por el aumento en la expresión de IL-6 e IL-8 y aumento de la liberación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.¹⁵

Inmunidad Th1 mediada por IFN

La inmunidad está mediada por células auxiliares productoras de IFN (células CD4+ TH1 y T1 ILC), así como un subconjunto de células T CD8+ y células T *natural killers* (NK). Además, las células epiteliales de las vías respiratorias contribuyen a la inmunidad mediante la liberación de IFN α , IFN- β e IFN-1 como parte de una respuesta estereotipada a virus y algunas bacterias. Se sugiere que el aumento de la señalización de IFN en las vías respiratorias en un subconjunto de pacientes con asma puede ser patogénico, describiendo a los pacientes con asma grave con mayor número de células T CD4+ de IFN- γ e IL-17A en el lavado broncoalveolar que los pacientes con asma leve a moderada a pesar del tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Estos niveles altos de IFN- γ se asociaron con una mayor expresión del gen CXCL10, una firma de mastocitos y una mayor expresión del factor regulador de IFN- γ en el lavado broncoalveolar.¹⁶

Inmunidad tipo 3 (mediada por IL-17)

Los miembros de la familia de citocinas IL-17 (IL-17A a IL-17F) son secretadas por las células Th17. La mayoría de los estudios de citocinas IL-17 en el asma se centran en IL-17A, que promueve el reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias al actuar sobre las células epiteliales de las vías respiratorias para secretar quimiocinas de neutrófilos como CXCL1 y CXCL8. Las posibles funciones patogénicas de la IL-17A en las vías respiratorias asmáticas incluyen la promoción de la neutrofilia de las vías respiratorias a través de la regulación positiva del factor 3 estimulante de colonias y quimiocinas, la mediación de la hiperreactividad de las vías respiratorias y la resistencia a los corticosteroides.¹⁶

Asma neutrofílica

El asma neutrofílica se caracteriza por un aumento de la inflamación de las vías respiratorias por neutrófilos, las células Th17 desempeñan un papel central en este endotipo. Además de desencadenar la liberación de una variedad de factores inflamatorios (IL-6, IL-8, IL-11, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF] y factor de crecimiento del endotelio vascular) conducen a la exacerbación del asma y la remodelación de las vías respiratorias.^{14,17}

La mayoría de los pacientes con asma Th2-bajo presentan asma leve a moderada, se estima que el 21% de estos pacientes tienen asma grave y no muestran respuesta a dosis altas de corticosteroides inhalados.^{18,19}

Dentro de los factores de riesgo para el asma neutrofílica destacan los contaminantes del aire, que exacerban los síntomas al activar el estrés oxidativo para estimular las células epiteliales de las vías respiratorias o al inducir directamente a las células Th17 a secretar factores inflamatorios y quimiocinas asociados a las células Th17, y la exposición al humo del cigarrillo, que aumenta la expresión de IL-6, IL-8 e IL-17 y el reclutamiento de neutrófilos.

La obesidad aumenta el número de células Th17 y los recuentos de neutrófilos también se correlacionan positivamente con los niveles séricos de leptina/colesterol; una dieta rica en grasas exacerba los síntomas de asma al incrementar la proliferación de células alveolares, la remodelación de las vías respiratorias, la expresión de IL-17A e IL-1b, así como la inhibición de los efectos de los corticoides. Las infecciones respiratorias aumentan la hiperreactividad de las vías respiratorias, la infiltración de neutrófilos en las vías respiratorias y promueven la producción de citocinas Th17.¹⁸

Asma paucigranulocítica

Los estudios de inflamación celular de las vías respiratorias usando esputo inducido muestran que algunos pacientes con asma son "paucigranulocíticas"; en esta clasificación,

los pacientes con asma no tienen ni eosinofilia ni neutrofilia en el análisis de esputo.¹⁹ Hay varios mecanismos propuestos para el asma paucigranulocítica, entre los que incluyen la disfunción del músculo liso de las vías respiratorias, reguladores de la señalización broncoconstrictora, remodelación del músculo liso de las vías respiratorias y mecanismos moduladores neurogénicos atribuibles al sistema nervioso parasimpático.^{14,19}

Fuentes consultadas

- 1.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. Rev Aler Mex. 2021;68(Supp1):S1-S22.
- 2.- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell. 2021;184(6):1469-1485.
- 3.- Piñaza-Montero JA, Huerta-López JG, Pedroza-Meléndez A. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. Alerg Asma Inmunol Pediatr. 2020;29(3):99-107.
- 4.- Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-233.
- 5.- Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases. Chest. 2019;156(1):141-149.
- 6.- Van Hulst G, Batugedara HM, Jorssen J et al. Eosinophil diversity in asthma. Biochem Pharmacol. 2020;179:113963.
- 7.- Boonpyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis C. Immunologic mechanisms in asthma. Semin Immunol. 2019;46:101333.
- 8.- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(1):17-35.
- 9.- Skolnik NS, Carnahan SP. Primary care of asthma: new options for severe eosinophilic asthma. Curr Med Res Opin. 2019;35(7):1309-1318.
- 10.- Corren J, Du E, Gubbi A, Vanlandingham R. Variability in blood eosinophil counts in patients with eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(3):1224-1231.
- 11.- Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. Front Pediatr. 2019;7:68.
- 12.- Akar-Ghbril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):429-440.
- 13.- Gans M, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. Paediatr Respir Rev. 2020;36:118-127.
- 14.- Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. Curr Opin Immunol. 2020;66:123-128.
- 15.- Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR et al. Extracellular DNA, neutrophil extracellular traps, and inflammasome activation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1076-1085.
- 16.- Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-"low" asthma: overview and management strategies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):452-463.
- 17.- Lee Y, Lee JH, Yang EM et al. Serum levels of eosinophil-derived neurotoxin: a biomarker for asthma severity in adult asthmatics. Allergy Asthma Immunol Res. 2019;11(3):394-405.
- 18.- Zhang X, Xu Z, Wen X et al. The onset, development, and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. Immunol Cell Biol. 2022;100(3):144-159.
- 19.- Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences, and misconceptions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(2):169-180.
- 20.- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS et al. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:1-22.

Diagnóstico resuelto por componentes y su impacto en asma

César Fireth Pozo Beltrán,
Jesús Fernando Ledezma Ortega,
Bárbara Elizondo Villarreal

Introducción

Los avances médicos de los últimos 50 años han permitido un mejor entendimiento del proceso de salud y enfermedad, en el que las patologías alérgicas no son la excepción. La medicina de precisión, desarrollada desde principios de este siglo, tiene por objeto integrar un diagnóstico multidisciplinario y establecer tratamientos individualizados.¹

A principios de los años noventa, el médico austriaco Rudolf Valenta y colaboradores propusieron aplicar técnicas de biología molecular para caracterizar la identidad molecular de los alérgenos, los mecanismos inmunológicos operativos que definen a las enfermedades inmunes y la creación de terapias biológicas, acuñando el término "diagnóstico resuelto por componentes" para hacer más preciso no sólo el diagnóstico, sino también el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con enfermedades alérgicas.²

Este capítulo resume los estudios más recientes sobre el diagnóstico resuelto por componentes y su implicación en una de las patologías más frecuentes en el ámbito mundial: el asma.

Riesgo de desarrollar asma

Uno de los objetos más estudiados sobre el asma es poder predecir qué personas son susceptibles de desarrollar asma, porqué y cuáles son los factores que precipitan la enfermedad en ellos. Algunas cohortes han sido pilares fundamentales en esta búsqueda al utilizar extractos completos y aplicar el diagnóstico resuelto por componentes.³⁻⁵ Un estudio sueco que evaluó los perfiles moleculares de preescolares con seguimiento hasta los 7 años comparó a los pacientes que habían presentado sibilancias a edades tempranas y a los que no, sin encontrar diferencias el perfil de sensibilización cuando fueron analizados los alérgenos moleculares individualmente, aunque llamó la atención que aquellos pacientes con más de una sensibilización a los alérgenos del cacahuate (Ara h 2, Ara h3 y Ara h 6) en edad preescolar, tuvieron más riesgo de desarrollar asma cuando llegaron a los 7 años (n=7, 9.7%; p=0.027).⁶

Otro estudio realizado en Viena mediante la prueba ISAC112® (Panel alergénico múltiple mediante microarreglo de 112 alérgenos) observó que la sensibilización a múltiples alérgenos, especialmente los grupos conformados por soya, nueces, pasto Timothy y Bermuda, seguido del de polen de aliso, abedul y pasto Timothy tenían mayor riesgo de presentar alergias (OR 4.22 IC 95%; 2.32 -7.68 y OR 2.77, IC 95%; 2.77 respectivamente).⁷

Estos análisis muestran la importancia del estudio de los alérgenos mediante técnicas de biología molecular, así como la implicación de ciertos alérgenos alimentarios para el desarrollo del asma.

Asma grave

El asma grave se presenta en aproximadamente 1% de los pacientes con asma; sin embargo, es la principal causa de morbilidad, además de que implica una carga económica importante para los pacientes y el sistema de salud.^{8,9} Existen ciertos alérgenos relacionados con el asma grave y un pronóstico menos favorable, por lo que la guías hacen énfasis en la búsqueda de Equ c 1 y Can f 2 (ambas del grupo de las lipocalinas), asociadas con asma grave, menor volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y mayor cantidad de eosinófilos.¹⁰

Un estudio realizado en Polonia encontró, mediante el diagnóstico resuelto por componentes, que ciertos alérgenos se relacionaban con alteración en las pruebas de función pulmonar; aquellos pacientes con asma grave sensibilizados a *Aspergillus fumigatus* (Asp f 6) presentaban un menor volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1), mientras que los pacientes con asma grave sensibilizados a Can f 1 presentaban menor capacidad vital forzada (FVC) y peor control (evaluados por ACQ) con respecto al resto de pacientes con asma grave.¹¹

Otro estudio realizado en Europa anidado en el estudio U-BIOPRED midió la sensibilización en adultos con asma, niños con asma y preescolares con sibilancias para detectar si los pacientes con asma grave presentaban sensibilización a múltiples alérgenos. Mediante la prueba ISAC112®, evaluó la sensibilización por componentes sin encontrar diferencias entre pacientes con asma grave y aquellos con asma leve/moderada. Sin embargo, se observó que los pacientes con asma grave presentaban mayor sensibilización a múltiples alérgenos (polisensibilización); este grupo presentaba mayor sensibilización a proteínas no homólogas (no relacionadas), mientras que en los pacientes con asma leve/moderada la polisensibilización se debía a proteínas homólogas.¹² Estos estudios demuestran que la sensibilización a una proteína puede ayudar a determinar la evolución en pacientes con asma grave, aunque el estudio de múltiples alérgenos puede brindar una perspectiva más amplia, estructurando perfiles según los patrones de polisensibilización.

Crisis asmática y asma relacionada con tormentas

Una de las características del asma es la presencia de exacerbaciones caracterizadas por el deterioro de los síntomas respiratorios y la necesidad de terapia de rescate. Algunos países como Australia, Irán y otros en América del Norte y en el sur de Europa se enfrentan a crisis asmáticas en masa relacionadas con la presencia de tormentas, pues aumenta la exposición a pólenes y, por ende, se pone en riesgo la vida de quienes presentan dichas exacerbaciones, lo que puede llevar a la saturación de los servicios de urgencias.¹³

Los pacientes que requieren atención en el servicio de urgencias debido a exacerbación de asma durante las llamadas "tormentas de asma", presentan mayor sensibilización a Lol p 5. Esto podría indicar una pauta en la que este alérgeno pueda emplearse como biomarcador para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar exacerbación durante las temporadas de tormentas en estos países e incentivar a la búsqueda de alérgenos específicos en diferentes regiones.¹⁴

La concentración de pólenes en ciertas temporadas como factor de riesgo para las exacerbaciones ha sido reproducido por varios autores, tal como demostraron Porcel Carreño y colaboradores en España, donde encontraron correlación entre los niveles de *Olea europaea*, específicamente Ole e 1, que era superior al resto de pólenes, y un mayor número de exacerbaciones atendidas en los servicios de urgencias.¹⁵

Alérgenos relacionados con asma

El asma ha sido relacionada con sensibilización a diversas moléculas alergénicas que presentan variabilidad geográfica, por lo que a continuación se describen las más prevalentes y con relevancia clínica.

Ácaros del polvo y cucarachas

La relación entre el asma y la sensibilización a los ácaros del polvo y de almacén ha sido ampliamente estudiada, pero ha sido mediante el diagnóstico resuelto por componentes que se han encontrado sensibilizaciones clínicamente relevantes.

Un estudio multicéntrico evaluó la sensibilización a varios componentes moleculares de ácaros en pacientes alérgicos, comparando a pacientes con y sin diagnóstico de asma. Los alérgenos del grupo 2 (Der p 2, Der f 2 y Lep d 2) fueron los más importantes sensibilizantes en pacientes con asma, aunque también se observó la relación con Der p 5, Der p 18, Der p 21 y Der p 23,¹⁶ acorde con lo reportado en un estudio realizado en Alemania, que comparó pacientes con asma y pacientes con rinitis alérgica sin diagnóstico de asma, encontrando un patrón de sensibilización de nueve componentes moleculares del acaro de polvo destacando, nuevamente, Der p 5 y Der p 21.¹⁷

El alérgeno que cada vez presenta mayor relevancia en el estudio de los pacientes con asma es Der p 23; tanto Jiménez-Feijoo y colaboradores en España,¹⁸ como Stranzl y colaboradores en Dinamarca¹⁹ encontraron que era el más prevalente entre sujetos con el diagnóstico de asma moderada/grave persistente; sin embargo, no se ha demostrado la utilidad en el tratamiento.

En lo concerniente a la sensibilización a cucaracha, algunos autores siguen debatiendo si muestra una verdadera relevancia clínica, y su utilidad en la inmunoterapia no está muy

clara.¹⁰ Un estudio en la cohorte URECA midió ocho componentes moleculares de cucaracha y observó que los pacientes con diagnóstico de rinitis y asma tenían un nivel más elevado de inmunoglobulina E (IgE) específica, demostrando que Bla g 4, Bla g 6 y Per a 7 fueron predictores de asma y rinitis alérgica por sobre otros alérgenos medidos en dicho estudio.²⁰

Animales

La relación del asma y la sensibilización a epitelio de animales ya ha sido estudiada previamente en cohortes largas que forman parte de múltiples revisiones sobre el tema; por lo general, estas cohortes se han realizado desde el nacimiento.^{3,21} Un estudio en Suecia con sujetos de 16 a 75 años encontró, mediante la medición de los niveles de IgE específica, un incremento de riesgo para presentar asma y rinitis alérgica concomitante en sujetos sensibles a Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 5, y Equ c 1, que fue el de mayor riesgo para presentar asma y Can f 3 para presentar asma concomitante con rinitis alérgica. Aquellos sujetos sensibilizados a Fel d 1, Can f 1, Can f 2, Can f 3 o aquellos con polisensibilización presentaron niveles más elevados de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y eosinófilos en sangre.²²

Otro estudio realizado en ese país evaluó la sensibilización a los principales alérgenos moleculares del perro en niños y observó que los pacientes identificados con asma (FeNO >35, ACT <20 y metacolina PD20 <2μmol) presentaban los niveles de IgE contra Can f 2, Can f 4 y Can f 6 superiores. Los pacientes sensibilizados a Can f 2 y Can f 4 presentaban peor puntuación en el test de control del asma (ACT) que aquellos sin esta sensibilización.²³ Y un estudio más en población adulta que evaluó la sensibilización a perro reportó que los sujetos con el diagnóstico de asma presentaban polisensibilización a lidocaínas y para Can f 3, Can f 4 y Can f 6.²⁴

Pólenes

Como se mencionó previamente, entre los alérgenos más importantes en el ámbito mundial destacan los pólenes, siendo las gramíneas las que desempeñan un papel muy importante en la patología alérgica y, dependiendo del sitio geográfico, algunas cobran mayor relevancia. Un estudio italiano encontró que los pacientes con IgE elevada para Phl p 5 en edades tempranas tenían mayor riesgo de desarrollar asma,²⁵ y otro estudio que incluyó a pacientes con asma grave observó que la mezcla de Phl p 5 + Phl p 1 fue el alérgeno con mayor prevalencia en estos pacientes.²⁶ La sensibilización a otros pólenes, como Art v 1, también tienen mayor prevalencia en pacientes con asma.²⁷

Hongos

La sensibilización a los hongos se asocia con peor pronóstico, generalmente por un mal control del medio ambiente que dificulta lograr un buen control de asma. Ya que los hongos encuentran prácticamente en cualquier sitio, su diagnóstico es complicado. Cabe mencionar que la aspergilosis broncopulmonar es causada por *Aspergillus fumigatus*. En un estudio realizado en la India se observó que Asp f 1 y Asp f 2 son marcadores de sensibilización primaria en pacientes con asma, y ayudan a diferenciarlos de los que padecen aspergilosis broncopulmonar alérgica, quienes no presentan este perfil de sensibilización.²⁸

Alternaria alternata es otro hongo implicado en la patología asmática.²⁹ El componente Alt a 1 se relaciona con inflamación de la vía aérea, como se observa en pacientes y ha sido corroborado en estudios

experimentales con modelos murinos sensibilizados a Alt a 1, que desarrollaron inflamación de la vía aérea con características similares a los pacientes con asma.³⁰

Inmunoterapia

La inmunoterapia es parte fundamental en el tratamiento de pacientes con asma alérgica. Guías como GINA recomiendan su uso en pasos más tempranos.⁹ El diagnóstico por componentes resuelve fenómenos de reactividad cruzada e identifica una sensibilización primaria, lo cual se traduce en una mejor elección de inmunoterapia y mejor pronóstico, evitando tratamientos innecesarios o inadecuados (Figura 1).

Un ensayo clínico español anidado en el estudio MITRA analizó pacientes con diagnóstico de alergia a ácaros de polvo en quienes se les realizó la determinación de los diferentes componentes moleculares, demostrando que la sensibilización a Der p 23 no tiene un impacto directo en el desarrollo de exacerbaciones de asma o en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, al tener las tabletas una cantidad suficiente de cada alérgeno molecular, la respuesta clínica fue favorable, sin importar la sensibilización de cada componente.¹⁹

Aunque en el estudio anterior pareciera tener poca importancia la determinación por componentes para la selección de la inmunoterapia, en el tratamiento para pólenes la determinación de las proteínas sensibilizantes es cada vez más importante y algunos autores han propuesto algoritmos de tratamiento basados en los resultados de los estudios moleculares.^{10,31} Ejemplo de esto es el caso del género *Phleum*, en el que

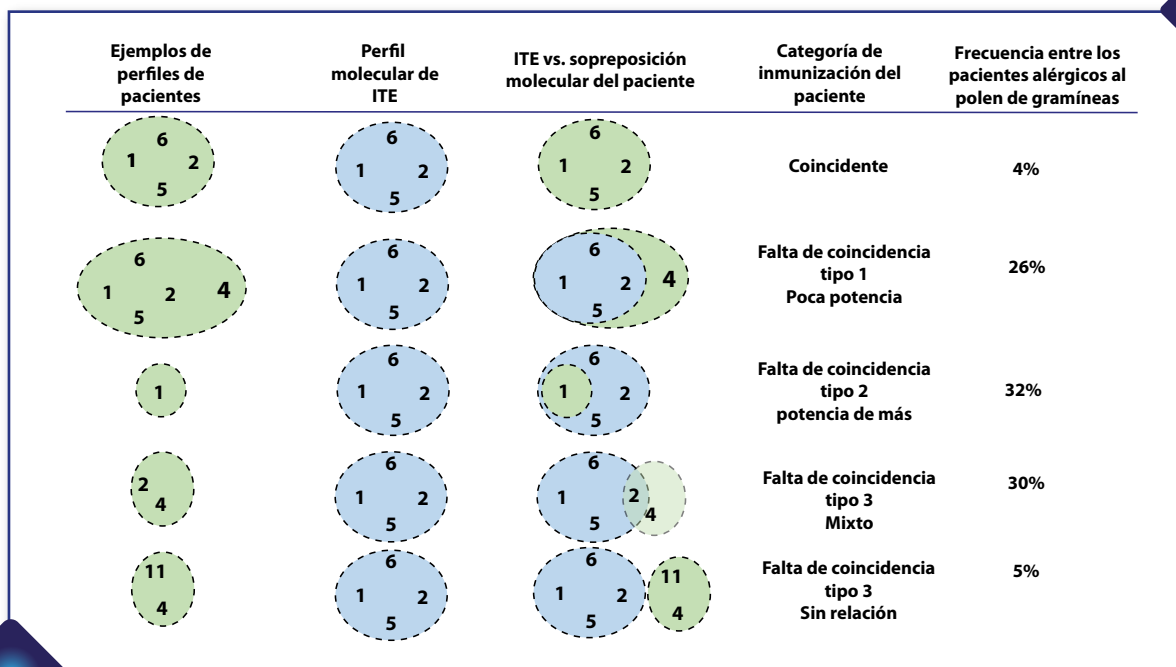


Figura 1. Categorías coincidentes y no coincidentes de sensibilización IgE a *Phleum pratense* frente a inmunoterapia específica. Coincidencia de perfiles moleculares de sensibilización IgE a *Phleum pratense* frente a la composición de una preparación de inmunoterapia específica diseñada molecularmente en 176 niños con alergias respiratorias al polen de gramíneas. Se han creado cinco categorías con las cinco diferentes tipologías posibles de coincidencia/desigualdad entre los perfiles de sensibilización y la composición de la preparación de inmunoterapia específica.

Fuente: traducida de Matricardi et al., 2019.²

Tabla 1. Alergia molecular con alérgenos especie-específicos y cruces

Fuente alergénica	Alérgeno especie-específico	Posible utilidad para ITA	Reactividad cruzada
Ambrosia	Amb a 1	Sí	Amb a 4 (homólogo de Art v 1)
Artemisia*	Art v 1, Art v 3	Sí	Art v 6 (homólogo de Amb a 1)
Parietaria	Par j 2	Sí	Marcador de LTP
Salsola	Sal k 1	Sí	
Chenopo-dium	Che a 1	Sí	
Phleum	Phl p 1, Phl p 5	Sí	Alérgenos menores, a menudo en cantidades insuficientes en el extracto utilizado para la ITA
Abedul	Bet v 1	Sí	PR10 (homólogos Bet v 1) de otros pólenes de árboles o alimentos
Olivo	Ole e 1	Sí	Ole e 2
Ciprés	Cup a 1	Sí	Cry j 1
Plátano de sombra	Pla a 1 Pla a 2	Sí	
Cedro japonés	Cry j 1	Sí	
Aliso (Alnus)	Aln g 1	Sí	PR10 (homólogos Bet v 1)
Ácaros	Der p 1 Der p 2 Der f 2 Der f 2	Sí	Cruce con otros ácaros

Profilina	Polcalcina	LTP	Tropomiosina	Lipocalina	PR-10
Amb a 8	Amb a 9, Amb a 10	Amb a 6			
Art v 4	Art v 5	Art v 3			
Par j 3	Par j 4	Par j 1, Par j 2			
Sal k 4					
Che a 2	Che a 3				
Phl p 12 Phl p 7					
Bet v 2	Bet v 4				Bet v 1
Ole e 3	Ole e 7 (poca reactividad cruzada con otras LTP)				
		Pla a 3			
					Aln g 1
			Der p 10 (se comporta como panalérgeno, cruce con camarón, cucarachas, nemátodos). Es reconoci- do por 81% de los sujetos alérgicos a ácaros		

Continuación

Cucaracha	Bla g 1 Bla g 2 Per a 1	Sí		
Gato	Fel d 1	Sí	Fel d 2 (cruce con albúminas séricas de mamíferos)	
Perro	Can f 1	Sí	Can f 3 (cruce con albúminas séricas de mamíferos)	
Alternaria	Alt a 1	Sí		
Aspergillus	Asp f 1 Asp f 2 Asp f 3		Asp f 6 (cruce con otros hongos)	
Cladosporium	Cla h 8			
CCD	Phl p 4 MUXF3Jug r 2			

ITA: inmunoterapia específica con alérgenos

Fuente: modificado de Larenas-Linnemann et al., 2019.³⁴

se propone que la positividad para Phl p1 y/o Phl p 5 es indicación para iniciar inmunoterapia, mientras que la positividad a otros alérgenos de *Phleum* no indica dicho tratamiento.

Otro ejemplo es el caso de reactividad cruzada generada por proteínas de transferencia de lípidos no específicas (nsLTP) como el Ole e 7, un alérgeno menor de sensibilización a olivo, el cual tiene una relevancia importante en sitios de gran exposición, pero es un predictor de pobre respuesta a la inmunoterapia. De manera interesante, en aquellos pacientes sensibilizados a otras nsLTP como Par j 2, Art v 1 y Pla a 1 asociado con síntomas respiratorios es una indicación de tratamiento para parietaria, artemisa y plátano de sombra, respectivamente.

En la sensibilidad cruzada en los animales, la presencia de lipocalinas, una proteína presente en muchos mamíferos puede reflejar sensibilidad de reactividad cruzada entre ellos, siendo marcador de sensibilidad primaria en la alergia a los perros, principalmente Can f 1 y dirigiendo el tratamiento de inmunoterapia para este mamífero. En el caso de los gatos, Fel d 1 es un alérgeno de sensibilización genuina, por lo que en caso de que existan síntomas respiratorios con la exposición a este animal se indica inmunoterapia.

Una de las ideas originadas con el advenimiento del diagnóstico resuelto por componentes en alergia es la posibilidad de dar tratamiento seleccionando las proteínas que generan dicha sensibilización, con lo que se logra iniciar la inmunoterapia contra alérgeno específico y personalizada.³¹ En un par de estudios realizados en España en pacientes con rinitis alérgica, con o sin asma, sensibilizados a alternaria (Alt a 1), a los cuales

			Bla g 7, Per a 7	Bla g 4	
				Fel d 4	
				Can f 1 Can f 2	

se les indicó tratamiento específico con este alérgeno molecular se observó que mejoraban los síntomas respiratorios y disminuía la necesidad de medicación.^{32,33}

Estos son algunos ejemplos de cómo el diagnóstico resuelto por componentes perfecciona la toma de decisiones del tratamiento con inmunoterapia en pacientes alérgicos. En caso de requerir más información de distintos algoritmos de tratamiento basado en el diagnóstico resuelto por componentes pueden consultarse los complementos que se indican en la **Tabla 1**.^{10,31}

Discusión

El conocimiento de la sensibilización a los extractos completos nos ha llevado a reconocer ciertos patrones presentes en estos pacientes, y con el acaecimiento de la biología molecular, la alergología se ha beneficiado en el diagnóstico resuelto por componentes. Es cada vez más frecuente encontrar estudios en los que se analizan patologías alérgicas mediante componentes, aumentando la especificidad en el diagnóstico y mejorando la selección del tratamiento. El conocimiento cada vez más profundo de los determinantes ayuda a conocer riesgos y generar pronósticos, permitiéndoles a los médicos planificar estrategias para determinados tipos de pacientes con la finalidad de prevenir futuras complicaciones.

Conclusiones

La era de la medicina de precisión favorece un mejor tratamiento para los pacientes con alergia. El diagnóstico resuelto por componentes en alergia está generando cambios importantes en la manera en que comprendemos y tratamos la alergia; sin embargo, aún nos encontramos en etapas iniciales, se requiere más investigación para generar algoritmos más precisos en el pronóstico, diagnóstico y la incorporación de alérgenos moleculares de relevancia clínica en los productos para el tratamiento con la inmunoterapia.

Fuentes consultadas

- 1.- Incorvaia C, Ridolo E, Bagnasco D et al. Personalized medicine and allergen immunotherapy: the beginning of a new era? *Clin Mol Allergy*. 2021;19:10.
- 2.- Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831-843.
- 3.- Schoos AMM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1164-1173.
- 4.- Papapostolou N, Makris M. Allergic asthma in the era of personalized medicine. *J Pers Med*. 2022;12(7):1162.
- 5.- Agache I, Palmer E, Sanver D et al. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Mol Aspects Med*. 2022;85:101027.
- 6.- Filiou A, Holmdahl I, Asarnej A et al. Development of sensitization to multiple allergen molecules from preschool to school age is related to asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(6):628-639.
- 7.- Ghandizadeh Dezfouli S, Mothes-Luksch N, Jensen AN et al. Linking cross-reactivity clusters of food and respiratory allergens in PAMD@ to asthma and duration of allergy. *World Allergy Organ J*. 2020;13(12):100483.
- 8.- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *New Eng J Med*. 2022;386(2):157-171.
- 9.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Tomado de <<https://ginasthma.org>>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 10.- Hoffmann-Sommergruber K, de las Vecillas L, Dramburg S et al. (eds.). *Molecular allergy user's guide 2.0*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2022. Tomado de <https://hub.eaaci.org/resources_guidelines/molecular-allergology-users-guide-2-0/>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 11.- Romantowski J, Górska A, Moszkowska G et al. Atopy and multisensitizations in specific ige microarrays and their impact on severe asthma. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1520.
- 12.- Roberts G, Fontanella S, Selby A et al. Connectivity patterns between multiple allergen specific IgE antibodies and their association with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):821-830.
- 13.- Idrose NS, Dharmage SC, Lowe AJ et al. A systematic review of the role of grass pollen and fungi in thunderstorm asthma. *Environ Res*. 2020;181:108911.
- 14.- Hew M, Lee J, Varese N et al. Epidemic thunderstorm asthma susceptibility from sensitization to ryegrass (*Lolium perenne*) pollen and major allergen Lol p 5. *Allergy*. 2020;75(9):2369-2372.
- 15.- Porcel Carreño S, Gómez Nieves E, Fernández-Caldas E et al. Immunochemical and physical quantitation of grass and olive pollen allergens: correlation with asthma admissions in Cáceres, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):334-339.
- 16.- Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S et al. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa, and USA. *Allergy*. 2021;76(7):2177-2188.
- 17.- Walsemann T, Böttger M, Traidl S et al. Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy*. 2022;00:1-12.
- 18.- Jiménez-Feijoo R, Pascal M, Moya R et al. Molecular diagnosis in house dust mite-allergic patients suggests that der p 23 is clinically relevant in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(2):127-132.
- 19.- Stranzl T, Ipsen H, Harder Christensen L et al. Limited impact of Der p 23 IgE on treatment outcomes in tablet allergy immunotherapy phase III study. *Allergy*. 2021;76(4):1235-1238.
- 20.- Pomés A, Glesner J, Calatroni A et al. Cockroach allergen component analysis of children with or without asthma and rhinitis in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(4):935-944.
- 21.- Maciag MC, Phipatanakul W. Update on indoor allergens and their impact on pediatric asthma. *Ann Allergy Astma Immunol*. 2022;128(6):652-658.
- 22.- Nwaru BI, Suzuki S, Ekerljung L, Sjölander S et al. Furry Animal Allergen Component Sensitization and Clinical Outcomes in Adult Asthma and Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1230-1238.
- 23.- Käck U, van Hage M, Grönlund H et al. Allergic sensitization to lipocalins reflects asthma morbidity in dog dander sensitized children. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(5):e12149.
- 24.- Özyugur Ermiş SS, Borres MP, Basna R et al. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: results from the West Sweden Asthma Study. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(1):88-104.
- 25.- Cipriani F, Tripodi S, Panetta V et al. Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: A longitudinal multicenter study of a patient cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):325-334.

- 26.- Kleine-Tebbe J, Mailänder C. Patterns of allergen sensitization in patients with severe asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):744-746.e3.
- 27.- Belakovská J, Buka J, Vaková R et al. Sensitisation to molecular components in patients with atopic dermatitis, relation to asthma bronchiale and allergic rhinitis. *Food Agric Immunol.* 2020;31(1):600-629.
- 28.- Muthu V, Singh P, Choudhary H et al. Role of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in diagnosing *Aspergillus* sensitisation among asthmatics. *Mycoses.* 2020;63(9):928-936.
- 29.- Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S et al. Utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1107-1136.
- 30.- Vélez-del-burgo A, Sánchez P, Suñen E, Martínez J, Postigo I. Purified native and recombinant major *Alternaria alternata* allergen (Alt a 1) induces allergic asthma in the murine model. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):896.
- 31.- Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy.* 2021;76(12):3642-3658.
- 32.- Ferrer Á. Clinical evaluation of subcutaneous immunotherapy with a polymerized molecular allergoid of Alt a 1 in patients with allergic rhinoconjunctivitis, and/or allergic asthma caused by the mould *Alternaria alternata*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022.
- 33.- Rodríguez D, Tabar AI, Castillo M, Martínez-Gomariz M, Dobski IC, Palacios R. Changes in the sensitization pattern to *alternaria alternata* allergens in patients treated with alt a 1 immunotherapy. *J Fungi (Basel).* 2021;7(11):974.
- 34.- Larenas-Linnemann D, Luna Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(Suppl1):1-105.

Biomarcadores en asma

Sandra Nora González Díaz,
Cindy Elizabeth de Lira Quezada,
Carlos Macouzet Sánchez

Introducción

En los últimos años, los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el asma y la aparición de los tratamientos biológicos han transformado el tratamiento del asma severa no controlada, la cual es una entidad heterogénea con diversos endotipos y fenotipos.

El asma se considera un término general o "paraguas" que engloba variantes clínica y fisiopatológicamente diferentes. Las dos divisiones principales se refieren al tipo de inflamación: Th2 predominante y no Th2. Además, los fenotipos se distinguen como asma eosinofílica o no eosinofílica.¹ Entre los fenotipos Th2 predominantes, el endotipo más prevalente es el asma alérgica, desarrollada particularmente en respuesta a alérgenos inhalados, como los ácaros del polvo doméstico, el polen de malezas o árboles y las mascotas.² Además del asma alérgica clásica de inicio en la infancia, el asma eosinofílica de inicio tardío es ahora uno de los fenotipos mejor definidos.³ Otros endotipos incluyen asma asociada con obesidad, neutrofílica y de inicio muy tardío, por mencionar algunos.

Procesos fisiopatológicos e inflamatorios

Los procesos fisiológicos e inflamatorios en el asma Th2-alto están representados por un elevado nivel de citocinas tipo 2: interleucina (IL) -5, -4, -13, -25, -33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Las células más importantes en este tipo de asma son las células auxiliares Th2 CD4+, que secretan estas citocinas y activan otras células inmunitarias innatas y adaptativas como basófilos, mastocitos y células B.⁴

En la vía respiratoria, las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) son particularmente importantes en la generación de respuestas inflamatorias tipo 2 mediante la producción de

IL-5 e IL-13. Las citocinas eosinofílicas actúan como estimuladores de la producción de eosinófilos, la extrusión de la médula ósea, la proliferación y los factores de diferenciación⁴ y participan en la maduración de eosinófilos en sangre y en el reclutamiento y activación en los pulmones.

Biomarcadores para el asma

En la actualidad existen biomarcadores que se utilizan comúnmente para el asma Th2-alto: recuento de células en esputo y de eosinófilos en sangre periférica, inmunoglobulina E (IgE) sérica y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), siendo los más valiosos para comprender la inmunopatología subyacente.^{5,6}

Actualmente, los anticuerpos monoclonales, también llamados fármacos biológicos, que se encuentran aprobados y con indicación para asma son omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab. Tezepelumab, por su parte, está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y, recientemente, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).⁷

Eosinófilos en sangre periférica

El nivel de eosinófilos en sangre periférica (ESP) es el biomarcador mejor establecido para predecir la eficacia terapéutica de todos los productos biológicos disponibles actualmente para el tratamiento del asma severa, con excepción de omalizumab.⁸ Si bien la medición de ESP tiene ventajas de practicidad, mínima invasión y bajo costo, es importante considerar que los recuentos de ESP son dinámicos y fluctúan en el tiempo y de acuerdo con el tratamiento, como es el caso con los corticosteroides orales. Si bien el muestreo longitudinal podría compensar este aspecto, las pruebas repetidas son exigentes y limitan la aplicabilidad.⁹

Los biológicos anti IL-5 y anti IL-4R aprobados recientemente para el asma severa han demostrado una mayor eficacia general en pacientes con niveles basales más altos de eosinófilos en sangre;¹⁰ en tanto que, para la reducción de exacerbaciones, lo mejor es la administración de mepolizumab, sobre todo en pacientes con conteos mayores de 300 eosinófilos/ μl en sangre. Sin embargo, este tratamiento en pacientes con recuento inferior a 150 eosinófilos/ μl en sangre posee un efecto prácticamente nulo.¹¹

La mejor respuesta al tratamiento con reslizumab se da con un recuento de >400 eosinófilos/ μl , mientras que la eficacia de benralizumab es mejor con un recuento de más de 300 eosinófilos/ μl ,¹² similar al dupilumab.¹³ Por su parte, la eficacia de tezepelumab es mejor con un recuento de más de 150 eosinófilos/ μl , aunque también ha demostrado beneficios en pacientes sin eosinofilia.^{10,11}

Eosinófilos en esputo

La prueba "estándar de oro" para diagnosticar el asma Th2 es la presencia de eosinófilos en esputo, ya que se ha demostrado una relación entre el aumento de agudizaciones y el incremento de eosinófilos en esputo. El uso de esta medición como biomarcador predictivo proporciona información sobre el estado de la vía aérea a nivel celular. Algunos factores, como el costo, la disponibilidad y el tiempo, dificultan el uso de este biomarcador, por lo que sólo se realiza en algunos hospitales.^{14,15} En la práctica clínica, los eosinófilos en esputo no están validados para elegir un anticuerpo monoclonal, aunque podría utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento.¹⁶ Por otro lado, es importante mencionar que la eosinofilia recurrente y persistente en esputo $>3\%$ sugiere que los eosinófilos son la célula efectora clave en el asma Th2.

Fracción exhalada del óxido nítrico

La importancia de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO) radica en su utilidad para el proceso de diagnóstico diferencial y como predictor de diferentes fenotipos de asma, lo que podría pronosticar la respuesta al tratamiento. El óxido nítrico (NO), aunque se encuentra en el aliento exhalado de todos los seres humanos, en los pacientes con asma se presentan con frecuencia niveles más altos de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS2), que es la enzima productora a nivel epitelial de NO.¹⁷ FeNO es un biomarcador de la respuesta Th2 (o eosinofilia de las vías respiratorias), pero no se correlaciona con los eosinófilos en esputo. Diversos factores afectan los valores de FeNO y existe una superposición considerable entre los valores medios de este biomarcador en individuos sanos y pacientes con asma estable. En este sentido, la Sociedad Americana de Tórax recomienda puntos de corte clínicamente significativos para FeNO: a) <25 ppb (<20 ppb en niños) y b) >50 ppb (>35 ppb en niños).¹⁸ Un nivel de FeNO de >50 ppb indica probablemente una buena respuesta a esteroides, en tanto que un nivel de alrededor de 25 ppb tiene menos probabilidades de responder a los esteroides.

Inmunoglobulina E sérica total

En pacientes con asma de inicio tardío, la utilidad diagnóstica de la inmunoglobulina E (IgE) sérica total como biomarcador único es menor en comparación con FeNO o eosinófilos en sangre, mientras que la combinación de estos últimos mejora la eficacia diagnóstica, independientemente del fenotipo de asma. La IgE total también es menos precisa en pacientes atópicos y obesos, en comparación con pacientes no atópicos ni obesos, lo que podría explicarse por la compleja interacción de las diferentes sensibilizaciones que producen un único fenotipo alérgico.¹⁹

Omics

Hasta el momento, se conocen algunos marcadores de expresión génica de la alergia Th2, como la fosfatasa alcalina no específica de tejido (ALPL), la proteína de cristal de Charcot-Leyden (CLC), la carboxipeptidasa A3 (CPA3), el receptor de quimiocina 2 (CXCR2) y la desoxirribonucleasa tipo I. La expresión de estos genes se ha asociado con una mejor respuesta a los corticosteroides inhalados y puede ayudar a distinguir los endotipos de asma, además, la medición de estas proteínas en las vías respiratorias podría verificar vías patológicas y posiblemente detectar nuevos objetivos terapéuticos.³

Mediadores en los gránulos de eosinófilos

Los mediadores predominantes en los gránulos de eosinófilos son proteínas catiónicas citotóxicas y algunos agentes reactivos, como la proteína catiónica de eosinófilos (ECP), la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), la proteína básica principal (MBP) y las especies reactivas de oxígeno. Algunos de estos mediadores pueden medirse en sangre y utilizarse como guía para una mejor agrupación del asma, pero también como posible objetivo de tratamiento.

Se han detectado niveles más altos de ECP en sangre y esputo de pacientes con asma severa (y, en su mayoría, atópicos), que en aquellos pacientes con asma no severa.²⁰ La ECP se asocia con broncoespasmo y resistencia de las vías respiratorias, elevándose durante las exacerbaciones de asma, y reduciendo sus niveles después de la inducción de la terapia. Aunque

se ha sugerido a la ECP como marcador para la inducción y dosificación de corticosteroides, está premisa aún debe ser confirmada. Por su parte, la EDN es otro marcador de enfermedad eosinofílica y limitación persistente del flujo de aire en pacientes con asma severa y puede medirse en suero, orina y otros fluidos corporales (Tabla 1).²⁰

Tabla 1. Biomarcadores de asma Th2-alto

Biomarcadores en sangre	Eosinófilos, PCE, NDE, periostina, DDP-4, osteopontina, IgE
Biomarcadores respiratorios	Análisis de esputo, análisis del aliento exhalado, FeNO
Biomarcadores urinarios	Bromotirosina, PGD2, PGE2, leucotrieno E4
Omics	ALPL, CLC, CPA3, CXCR2, DNASE1L3, PGD2-CRTH2, ORM3, PI3K/AKT, IL-4-IL-13-JAK-STAT-MAPK, adiponectina-iNOS-NF- κ B, PGD2-CRTH2, IFNs-RIG, FOXC1-miR-PI3K/AKT

Fuente: adaptado de Narendra et al., 2019²³ y Popović-Grlee et al., 2021.²⁴

Biomarcadores de asma Th2-bajo

A diferencia del asma Th2-alto, existen unos pocos biomarcadores potencialmente útiles que podrían utilizarse para diagnosticar y controlar el asma Th2-bajo (mediada por células Th1 y Th17).²¹

Recientemente se ha introducido una nueva clase de biomarcadores, los microRNAs (o miRNAs), que son pequeñas moléculas de RNA no codificante altamente conservadas que son responsables del control de la expresión genómica. Un solo miRNA puede afectar a múltiples genes, pero múltiples miRNAs pueden modificar la transcripción de un solo gen. Se ha demostrado que las diferentes expresiones de varios miRNAs en las células del músculo liso, el epitelio y el sistema inmunitario pueden discriminar entre controles sanos y pacientes con asma.²²

También se ha encontrado que la sobreexpresión de ciertos miRNAs puede resultar en resistencia a esteroides, aumento de IL-8 en las células epiteliales y función pulmonar alterada, que es el sello distintivo del asma neutrofílica, el principal fenotipo de asma no Th2.

Otros biomarcadores séricos potenciales son las citocinas, quimiocinas y moléculas específicas que se muestran elevadas en el asma con Th2-bajo, como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, factor neutrófilo derivado del cerebro (BDNF), S100A9, foliculina (secretada en caso de daño epitelial), mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilos y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).²¹

Discusión y conclusiones

El asma es una entidad compleja y tiene muchos mecanismos subyacentes. Los médicos e investigadores tienen a mano múltiples biomarcadores, cada uno con sus respectivas ventajas y limitaciones para establecer los tipos de asma que presentan los pacientes.

En la clínica, la inflamación Th2-alto se correlaciona con la enfermedad atópica y un alto nivel de eosinófilos en sangre y vías respiratorias. En la actualidad, la terapia biológica disponible para el asma está reservada para el asma Th2-alto y se dirige a las moléculas de alergia IgE e interleucinas eosinofílicas (IL-5, IL-4, IL-13, TSLP). Los marcadores patológicos Th2 son los biomarcadores de asma más conocidos; sin embargo, se necesita más investigación en esta área para proporcionar un diagnóstico mejor y más detallado, un potente tratamiento dirigido y un enfoque personalizado para cada paciente.²⁴

Fuentes consultadas

- 1.- Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):22-37.
- 2.- Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018;11:19-27.
- 3.- Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233.
- 4.- Syabbalo N. Biomarkers of diagnosis and management of eosinophilic asthma. *Ann Med Res.* 2020;1(1):article1003.
- 5.- Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-"low" asthma: overview and management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2): 452-463.
- 6.- Runnstrom M, Pitner H, Xu J et al. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biological in severe asthma. *J Inflamm Res.* 2022;15:241-249.
- 7.- Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front Immunol.* 2020;11:1134.
- 8.- Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet.* 2020;395(10221):371-383.
- 9.- Corren J, Du E, Gubbi A, Vanlandingham R. Variability in blood eosinophil counts in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1224-1231.
- 10.- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-1809.
- 11.- Albers FC, Licskai C, Chanez P et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med.* 2019;159:105806.
- 12.- Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J.* 2018;52(4):1800936.
- 13.- Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-2496.
- 14.- López-Viña A, Díaz Campos RM, Trisan Alonso A, Melero Moreno C. Uncontrolled severe T2 asthma: Which biological to choose? A biomarker-based approach. *Front Allergy.* 2022;3:1007593.
- 15.- Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):465-473.
- 16.- Bhalla A, Zhao N, Rivas DD et al. Exacerbations of severe asthma while on anti-IL-5 biologics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5):307-316.
- 17.- Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:41.
- 18.- Brooks EA, Massanari M, Hanania N, Weiner DJ. Cost-effectiveness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in predicting response to omalizumab in asthma. *Cinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:301-307.
- 19.- Semprini R, Shortt N, Ebmeier S et al. Change in biomarkers of type-2 inflammation following severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2019;74(1):95-98.
- 20.- Svenningsen S, Fowler S, Nair P. Chapter 7. Clinical biomarkers, and noninvasive assessment. En Chung KF, Israel E, Gibson PG (eds.). *Severe asthma.* ERS Monograph. Sheffield, European Respiratory Society, 2019. p.93-122
- 21.- Hur GY, Ye YM, Yang E, Park HS. Serum potential biomarkers according to sputum inflammatory cell profiles in adult asthmatics. *Korean J Intern Med.* 2020;35(4):988-997.
- 22.- Specjalski K, Jassem E. MicroRNAs: potential biomarkers and targets of therapy in allergic diseases? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019;67(4):213-223.
- 23.- Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332.
- 24.- Popović Popovi-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Basel).* 2021;12(6):801.

Asma en pediatría


María del Carmen Cano Salas,
Claudia Garrido Galindo,
Hegel Rodolfo García Gutiérrez

Definición y epidemiología

El asma es una de las enfermedades de las vías respiratorias crónicas no transmisibles más frecuentes en el mundo¹ y en todos los grupos de edad. El impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes la ubica dentro de las primeras causas de años vividos con discapacidad, dada la carga de la enfermedad y el espectro de síntomas.²

A nivel mundial se estima que cerca de 300 millones de personas tienen asma, y probablemente para 2025 esta cifra sea 30% mayor,³ sin considerar al grupo de pacientes que aún no están diagnosticados pues, desafortunadamente, el asma sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada y subtratada en todo el mundo que, como se mencionó, condiciona una alta carga de síntomas, reduce la productividad y profundiza la pobreza.⁴

Según la Iniciativa Global para el Asma 2022¹ (GINA), el asma afecta entre 1 y 18% de la población; sin embargo, la prevalencia presenta una variación sustancial de acuerdo con cada zona geográfica por sus características biológicas y socioculturales. No está claro si la pobreza influye directamente en la prevalencia del asma; la mortalidad registrada es mayor en países con ingresos medios y bajos y en contraste, la incidencia y prevalencia es mayor en los países de ingresos altos, en donde el acceso a recursos diagnósticos ha permitido alcanzar su punto máximo. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que, en 2019, el asma causó 455 mil muertes en el mundo.⁵



Sin duda, la introducción de las terapias biológicas y nuevas generaciones de corticosteroides inhalados (CSI) a principios del siglo XXI se marcó una disminución de las tasas de mortalidad, en comparación con el periodo de 1960 a 1985; sin embargo, en la última década no se han detectado mejoras adicionales en las tasas de hospitalización y mortalidad tanto en niños, como en adultos.^{6,7}

Si bien la incidencia y prevalencia del asma en población infantil es alta, la carga, el uso de la atención médica y la mortalidad relacionada con la enfermedad es mayor en la población adulta. Los niños en edad preescolar presentan con frecuencia sibilancias debido a infecciones virales, aunque menos de la mitad desarrollarán asma en edades posteriores,^{5,7} los niños con sibilancias frecuentes o persistentes tienen mayor probabilidad de desarrollar signos de inflamación y remodelación de la vía aérea, con deterioro significativo de la función pulmonar y síntomas persistentes que pueden extenderse hasta la edad adulta.

La incidencia y prevalencia del sexo difiere a lo largo de la vida,⁸ encontrando que los hombres tienen mayor prevalencia hasta antes de la etapa prepuberal, invirtiéndose la tendencia durante la adolescencia, en la cual las mujeres mantienen una mayor carga de la enfermedad que continúa hasta la quinta década de la vida. Esto se explica por el papel que desempeñan las hormonas sexuales dentro de la fisiopatología del asma.^{8,9}

Entre los estudios epidemiológicos más relevantes en la población pediátrica destaca el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC),¹⁰ y en adultos la European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), desarrollada en una primer fase (1991-1993) para ser repetida 10 años después y, nuevamente en 20 años al mismo grupo poblacional.

Los hallazgos de ISAAC demostraron un aumento en la prevalencia de síntomas de asma en aquellas regiones que anteriormente eran consideradamente bajas como África, América Latina y parte de Asia;¹¹ sin embargo, las diferencias globales en la prevalencia de los síntomas han notado una disminución en la prevalencia en países de habla inglesa y en Europa occidental, principalmente en adolescentes. Probablemente, una mejor conciencia de la enfermedad y cambios en las prácticas de diagnóstico han influido en el significativo aumento de las tasas en dichas regiones del mundo, aunque dichas explicaciones y los factores de riesgo asociados aún son esquivas. Cabe destacar que al compararse la prevalencia entre 17 países que participaron tanto en ISAAC como en ECRHS; aunque hubo diferencias en los valores absolutos de la prevalencia, no en los patrones y comportamiento de la enfermedad, lo que constata la validez de ambos estudios.^{10,11}

The Global Asthma Network (GAN) evaluó en una primera fase la prevalencia de síntomas de asma entre 2017 y 2020 mediante un cuestionario, empleando el mismo protocolo de estudio que ISAAC.¹² En el estudio participaron 101,777 escolares de 44 centros en 16 países; 157,784 adolescentes de 63 centros dentro de 35 países y 193,912 adultos en 43 centros de 17 países. Al responder a la pregunta sobre si habían experimentado sibilancias dentro los últimos 12 meses, se pudo calcular la prevalencia de los síntomas de asma. De forma similar a las fases I y III de ISAAC, dentro de la fase I de GAN se encontró una gran variabilidad de la prevalencia tanto entre centros como entre países.

La prevalencia general de los síntomas de asma de GAN para niños fue de 9.1%, para adolescentes de 11% y en adultos de 6.6%, cifras que difieren de acuerdo con el nivel de ingreso de los países. Al comparar las fases I y III de ISAAC con la fase I de GAN, pudo establecerse una prevalencia estable con minúsculos cambios a lo largo del tiempo. De acuerdo con los resultados de ISAAC fase III, la prevalencia de asma en niños de 6 a 7 años en la ciudad de México oscilaba entre 5 y 14%,¹¹ reportándose una alta prevalencia de síntomas de asma en la zona norte de la Ciudad de México, pero 10 años después con la fase I de GAN se presentó un aumento de 7.9% de los síntomas de asma,¹² alrededor de 50% de los niños y adolescentes había experimentado al menos cuatro episodios de exacerbación por año y menos de 50% contaba con un diagnóstico de la enfermedad, lo que sugiere subdiagnóstico.

El aumento de la prevalencia del asma en las últimas décadas se ha adjudicado directamente al mayor reconocimiento y concientización del diagnóstico tanto en la población general como en la comunidad médica, así como el acceso a pruebas diagnósticas de forma más temprana; sin embargo, en los estudios de cohortes transversales se ha contrastado que dichos factores no logran explicar la totalidad de dicho

comportamiento epidemiológico.^{13,14} Hoy, aunque no se han logrado esclarecer por completo los elementos específicos, se ha vinculado dicho cambio epidemiológico a factores ambientales, descartando la participación de alteraciones en la configuración genética dada la rapidez con la que se ha incrementado la prevalencia.

Diagnóstico de asma en niños de 6 a 11 años y adolescentes

Los síntomas respiratorios que apoyan el diagnóstico de asma en niños y adolescentes son similares a los adultos: sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos; generalmente se presenta más de un síntoma y una de las características es que tienen variabilidad en el tiempo y también en intensidad. Así mismo, los síntomas que suelen empeorar por la noche y son desencadenados por diversos factores tales como el ejercicio, la exposición a alérgenos, humo de tabaco e irritantes o durante episodios virales, son sugestivos de asma.^{1,15} Además, la historia personal de eccema y rinitis alérgica, o los antecedentes familiares de asma o atopia incrementan la sospecha de asma.^{1,13,15}

Debe documentarse la obstrucción al flujo aéreo mediante la realización de espirometría, que encontraría una relación del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada / capacidad vital forzada (FEV1/CVF) debajo del límite inferior de la normalidad (LIN); y ante un patrón obstructivo es necesario demostrar la reversibilidad con broncodilatador, siendo positiva en adolescentes con mejoría del FEV1 de >12% y >200 ml y en niños considerar únicamente el aumento de FEV1 >12%. La probabilidad del diagnóstico de asma aumenta al documentar la variabilidad excesiva en flujo espiratorio pico (PEF) en las últimas dos semanas mediante flujometría; esta se considera positiva en adolescentes >10% y en niños >13%.^{1,15}

Ante una espirometría normal, debe realizarse una prueba de reto con ejercicio; se considera positiva en adolescentes con una caída de FEV1 >10% y más de 200 ml de la basal y en niños FEV1 >12% del predicho.^{1,15}

La evidencia de la variabilidad y la limitación al flujo aéreo debe documentarse antes de iniciar el tratamiento; de igual forma, cualquier incremento en las pruebas de función pulmonar acompañado de mejoría de los síntomas después de iniciar un medicamento controlador apoya el diagnóstico de asma (prueba terapéutica). Otra opción para documentar la variabilidad en la obstrucción al flujo aéreo es mediante pruebas de provocación bronquial con metacolina, sin embargo, en pediatría estas pruebas son poco utilizadas.^{1,15}

La presencia de atopia incrementa la probabilidad de que los síntomas respiratorios sean secundarios a asma alérgica; esto puede documentarse mediante la realización de pruebas cutáneas o bien, con niveles totales de inmunoglobulina E (IgE) sérica.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) no es precisamente una herramienta diagnóstica para asma; sin embargo, en presencia de inflamación tipo T2, que es el fenotipo de asma más común en niños, se encuentra elevado (>25 ppb), por lo que se debe considerarse la probabilidad de diagnóstico de asma.^{1,15}

Diagnóstico de asma en niños menores de 6 años


El diagnóstico en esta población, y sobre todo en niños menores de 2 años, resulta difícil debido a que pueden presentar episodios de sibilancias y tos asociados, generalmente, a procesos infecciosos.^{16,17}

Tabla 1. Comparación de índices predictivos de asma

	API (2000)		Isle of Wight (2003)	PIAMA (2009)	
Edad					
Sexo (masculino)				4.6 puntos	
Sibilancias frecuentes	No estricto	Estricto			
	≥1 primeros 3 años	≥3/5 escala Likert		1-3 años (4.2 puntos)	≥4 (9.1 puntos)
Antecedentes familiares (asma)	Criterio mayor		1 punto		
Dermatitis atópica	Criterio mayor			8.2 puntos	
Rinitis alérgica	Criterio menor		1 punto		
Sibilancias no asociadas a IVR	Criterio menor			7.1 puntos	
Eosinófilos	Criterio menor				
PC t/o IgE específica alimentos					
PC y/o IgE aeroalergénos			1 punto		
Neumonía			1 punto	1-2 años (4.6 puntos)	≥3 años (6.9 puntos)
				- Inhaladores padres (7.7 puntos) - Educación padres media/baja (4.1 puntos) - Nacimiento postérmino (7.3 puntos)	

Fuente: adaptado de MIA, 2021.¹⁹

mAPI (2013)	APT (2014)		PARS (2019)
	2 años (1 punto)	3 años (1 punto)	
	1 punto		
≥4 en un año	>3 último año (2 puntos)		
Criterio mayor	Madre (1 punto) Padre (1 punto)		2 puntos
Criterio mayor	1 punto		>3 años (2 puntos)
Criterio menor	1 punto		3 puntos
Criterio menor			
Criterio menor (leche, huevo, cacahuete)			
Criterio mayor			
	<ul style="list-style-type: none"> - Alteración actividad: poca (1 punto), mucha (2 puntos) - Disnea: a veces (2 puntos), siempre (3 puntos) - Síntomas con ejercicio (1 punto) - Síntomas con alérgenos (1 punto) 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio < 3 años (3 puntos) - Prueba cutáneas positivas a dos o más aeroalérgenos (2 puntos) - Raza afroamericana (2 puntos) 	



La sospecha de asma en este grupo de edad se basa en la recurrencia de los signos y síntomas clave,¹⁵ aunque no existe una definición estándar del tipo, gravedad o frecuencia de estos. Otro reto para el diagnóstico es la dificultad para evaluar la limitación del flujo aéreo y la inflamación de vías respiratorias, características patológicas claves de la enfermedad. Estos desafíos diagnósticos se ven agravados aún más ante las variables de la historia natural de un trastorno tan heterogéneo y con expresiones fenotípicas tan distintas.¹⁸

Existe poca posibilidad de diagnóstico de asma cuando se presentan infecciones respiratorias superiores que duran menos de 10 días, dos o tres episodios por año y asintomático entre eventos; así mismo, los síntomas que aumentan la probabilidad de asma son infecciones respiratorias superiores con más de 10 días de duración, más de tres episodios al año o episodios graves, presencia de síntomas entre eventos como tos, silbido o falta de aire al jugar o reír y sensibilización alérgica como dermatitis atópica, alergia alimentaria o historia familiar de asma; además de respuesta positiva a tratamiento controlador (prueba terapéutica con CSI a dosis bajas durante dos o tres meses).

En este grupo etario, una herramienta clínica dirigida a niños en riesgo son los índices predictores de asma, cuya finalidad es predecir la probabilidad de persistencia de sibilancias hasta la edad escolar mediante la suma de parámetros que constituyen factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Los más utilizados son el Índice Predictivo del Asma (Asthma Predictive Index, API) y API-modificado. En la Guía de Manejo Integral del Asma (MIA)¹⁹ se recomienda el uso de API-modificado para un paciente con más de cuatro eventos de sibilancias, un criterio mayor o dos menores tendrá un índice positivo:

- Criterios mayores: historia familiar de asma, dermatitis atópica, sensibilización a uno o más aeroalérgenos.
- Criterios menores: sensibilización a leche, huevo o cacahuete, sibilancias no asociadas con procesos infecciosos, eosinofilia periférica $\geq 4\%$.

También se han desarrollado otros índices predictivos de asma, entre los que destacan el Score de la Isla de Wight en 2003 en Reino Unido y el Score PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergies),²⁰ este último elaborado en Holanda en 2009 con una cohorte de 3,963 niños. En general, los estudios epidemiológicos han identificado un grupo de factores sobre la historia de la enfermedad en los niños entre los que se encuentran:^{21,22} momento y patrón de las sibilancias; factores asociados, como la relación de sibilancias con infecciones virales, alimentación y antecedentes de condiciones comórbidas; respuesta a tratamientos previos; antecedentes familiares de enfermedades atópicas; antecedentes personales de enfermedades atópicas; factores sociales y ambientales que pueden contribuir a la enfermedad; dieta materna durante el embarazo y/o la lactancia; así como factores psicosociales (**Tabla 1**).

Diagnóstico diferencial en pediatría

Algunos de los diagnósticos diferenciales más comunes son sibilancias asociadas con infección, enfermedad por reflujo esofágico, inhalación de cuerpo extraño, bronquiectasias, discinesia ciliar primaria, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar y fibrosis quística.^{1,15}

Tratamiento

Al igual que con pacientes adultos, en edades pediátricas el tratamiento deber iniciar tan pronto como sea posible luego de ser diagnosticada el asma, y estará escalonado de acuerdo con la frecuencia y la intensidad de los síntomas como se indica en GINA.^{1,15}

Se establecerá un tratamiento preferido, cuya recomendación estará basada en la evidencia mostrada por diversos estudios y ensayos clínicos, y también habrá alternativas adecuadas que probablemente tengan una mejor respuesta, pero además mayores riesgos de efectos adversos.^{1,15} Deberán considerarse dos rutas para la elección del tratamiento a iniciar, cuya diferencia es básicamente el tratamiento de rescate que se utilice: una es rescatar con dosis bajas de CSI y formoterol por razón necesaria (PRN) (primera línea) o bien salbutamol (que es un agonista β_2 adrenérgico de acción corta, SABA) PRN (segunda línea).^{1,19}

Adolescentes

Paso 1-2. En pacientes con síntomas leves, que los experimentan menos de cuatro días a la semana y sin factores de riesgo para exacerbaciones, el tratamiento preferido será CSI/formoterol PRN y, como alternativa, CSI a dosis baja cuando se use SABA PRN.^{1,19}

Paso 3. En pacientes con síntomas la mayoría de los días, despertares nocturnos una o más veces por semana se preferirán dosis bajas de CSI/formoterol como control y PRN, y como alternativa dosis bajas de CSI y algún agonista β_2 adrenérgico de acción larga (LABA) y SABA PRN.^{1,19}

Paso 4. En pacientes que presentan síntomas diarios, despertares por asma una vez a la semana o baja función pulmonar, se utilizará dosis media de CSI/formoterol como control y rescate, y como alternativa dosis medias/altas de CSI/LABA y SABA como rescate.^{1,19}

Paso 5. En asma no controlada o síntomas severos se agregará, al paso 4, algún antimuscarínico de acción larga (LAMA) y se enviará al paciente a un centro especializado en asma en donde se considerará el uso de biológicos.

En cualquier grupo etario, es necesario considerar la reducción del tratamiento una vez que el paciente cumpla tres meses controlado. Es importante verificar el apego al tratamiento, la técnica adecuada de los inhaladores y manejar las comorbilidades que puedan estar presentes.

Niños de 6 a 11 años

Paso 1. En pacientes con síntomas menos de dos veces al mes se recomienda dosis baja de CSI cuando se use SABA PRN y como alternativa considerar dosis baja de CSI diaria.^{1,19}

Paso 2. En pacientes que presenten síntomas dos veces al mes pero menos de una vez al día y sin factores de riesgo para exacerbaciones, el tratamiento preferido será CSI en dosis baja y como alternativa antileucotrieno o dosis bajas de CSI cuando se use SABA.^{1,19}

Paso 3. En pacientes que experimenten síntomas de asma la mayoría de los días y despertares nocturnos una o más veces por semana se usará dosis baja de CSI/LABA como mantenimiento o dosis media de CSI o dosis baja de CSI/formoterol como mantenimiento y rescate y como alternativa dosis baja de CSI/antileucotrieno de mantenimiento y SABA PRN.^{1,19}

Paso 4. Pacientes con síntomas diarios, despertares por asma una vez por semana o baja función pulmonar recibirán dosis media de CSI/LABA como mantenimiento o dosis baja de CSI/formoterol como mantenimiento y rescate y como alternativa agregar tiotropio o antileucotrieno.^{1,19}

Paso 5. En asma no controlada y síntomas severos se usará dosis alta de CSI/LABA y considerar biológicos (anti-IgE, mepolizumab); como alternativa dosis baja de corticosteroides orales, además de enviar al paciente a un centro especializado en asma.^{1,19}

Niños menores de 6 años

Paso 1. Para pacientes con sibilancias virales poco frecuentes y sin síntomas entre episodios deberán considerarse cursos cortos de CSI durante las infecciones virales y SABA PRN.^{1,19}

Paso 2. En pacientes con síntomas sugestivos de asma y más de tres episodios de sibilancias al año, se usará dosis baja de CSI y como alternativa dosis baja de antileucotrienos o dosis baja de CSI intermitente sólo en periodos con síntomas, para ambas opciones se añadirá SABA PRN.^{1,19}

Paso 3. En asma no controlada se utilizará dosis al doble de CSI y como alternativa dosis baja de CSI y antileucotrieno, en ambas opciones SABA PRN.^{1,19}

Paso 4. En caso de que la dosis doble de CSI no controle el asma, se sugiere enviar con el especialista.^{1,19}

Sibilancias en preescolares

La presencia de sibilancias y dificultad respiratoria son frecuentes en la etapa preescolar; aproximadamente uno de cada tres niños tiene antecedente de sibilancia antes de los 3 años. Se han descrito diversos fenotipos de sibilancias en este grupo de niños en los que la etiología y el tratamiento son aún controversiales; sin embargo, se conoce su comportamiento a lo largo del tiempo gracias al desarrollo de estudios epidemiológicos de cohorte, uno de los principales es el Tucson Children's Respiratory Study, llevado a cabo en Tucson, Arizona, en Estados Unidos,¹⁶ en el que de 30% de los niños tuvieron un episodio de sibilancias en los primeros tres años de vida y el 50% de estos, más de un episodio. Así mismo, 60% de los niños preescolares no presentaron más cuadros de sibilancias después de los 6 años, a este grupo se le conoce como sibilantes transitorios y se asocia con tabaquismo materno y cuadros infecciosos respiratorios virales. Al 40% de los niños que continuó con sibilancias después de los 6 años de edad, grupo conocido como sibilantes persistentes, se relacionó con eccema, asma materna y niveles elevados de IgE en cordón umbilical.¹⁶ De este estudio se deriva el Índice Predictor de Asma (API) con el que se predice el posible diagnóstico de asma a los 6 años. La atopia parece ser el factor de riesgo más importante para padecer sibilancias persistentes.¹⁶

Otra de las clasificaciones más utilizadas para los fenotipos de sibilancias en niños preescolares es la propuesta en 2008 por la Sociedad Europea Respiratoria (ERS); en esta se distinguen dos grupos: sibilante episódico viral (EVW) y sibilante con múltiples desencadenantes (MTW).²³ Los EVW son aquellos niños que tienen sibilancias durante episodios asociados con infecciones virales de la vía aérea superior y no tienen síntomas entre los episodios; los MTW son el grupo de niños con sibilancias tanto durante episodios agudos como entre episodios y existen diversos desencadenantes, como infecciones virales respiratorias, polvo, ejercicio y alérgenos, entre otros. Los niños con MTW responden de manera favorable al tratamiento con CSI.

Se ha observado que estos fenotipos no son estables en el tiempo, van cambiando de MTW a EVW y viceversa. Una de las limitantes de esta clasificación es que no toma en cuenta la gravedad y frecuencia de los episodios; y muchas veces el tratamiento con CSI estaría indicado en ambos fenotipos con episodios más frecuentes o más graves; por lo que esta clasificación probablemente tendrá modificaciones de acuerdo con los estudios aún en curso.

Ante la presencia de otras manifestaciones clínicas y episodios de sibilancias atípicos, debe realizarse un diagnóstico diferencial, entre los que destacan:

- Síntomas persistentes desde el nacimiento: traqueobroncomalacia, discinesia ciliar primaria.

- Tos productiva como síntoma principal: discinesia ciliar primaria, fibrosis quística, bronquitis bacteriana, inmunodeficiencia, tuberculosis.
- Falla de medro: fibrosis quística, inmunodeficiencia.
- Neumonía recurrente: fibrosis quística, inmunodeficiencia.

Síntomas persistentes: traqueobroncomalacia, anillos vasculares, cuerpo extraño en la vía aérea, displasia broncopulmonar.

Los episodios agudos deberán ser tratados con broncodilatadores, como los SABA, mediante inhalador de dosis medida (IDM) y aerocámara o bien, vía nebulizada. Aunque el uso de esteroides sistémicos es controversial, debe utilizarse en todos aquellos pacientes que requieran tratamiento intrahospitalario.^{1,15}

El tratamiento de mantenimiento en niños con episodios frecuentes (tres o más en un año) debe incluir dosis bajas diarias de CIS; otras medidas no farmacológicas son evitar la exposición al humo de tabaco y a alérgenos cuando se han identificado como desencadenantes.

Las sibilancias en edad preescolar son frecuentes, debido a su compleja etiología (multifactorial), diferentes clasificaciones y respuesta al tratamiento variable, es necesario contar con características (fenotipos) que ayuden a dar una propuesta generalizada del tratamiento de estos niños; si bien aquellos que presentan cuadros más frecuentes y graves tienen buena respuesta a los CSI, es necesario contar con estudios con el uso de nuevos tratamientos (biológicos, biotecnológicos) para la prevención de estos episodios.

Fuentes consultadas

- 1.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
- 2.- Melgarejo González-Conde V, Pérez-Fernández V, Ruiz-Esteban C, Valverde-Molina J. Impacto de la autoeficacia en la calidad de vida de niños con asma y sus cuidadores. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019;55(4):189-194.
- 3.- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-1222.
- 4.- Larsson K, Stållberg B, Lisspers K et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). Respir Res. 2018;19(1):12.
- 5.- Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(1):75-80.
- 6.- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan D. Trends in worldwide asthma prevalence. Eur Respir J. 2020;56(6):2002094.
- 7.- Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;24(3):245-249.
- 8.- Mallot J, García-Marcos L, Solé D et al. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. Thorax. 2010;65(11):1004-1109.
- 9.- Vernon MK, Wiklund I, Bell JA et al. What do we know about asthma triggers? a review of the literature. J Asthma. 2012;49(10):991-998.
- 10.- Ellwood P, Asher MI, Stewart AW, ISAAC Phase III Study Group. The impact of the method of consent on response rates in the ISAAC time trends study. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(8):1059-1065.
- 11.- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-766.
- 12.- Ellwood P, Asher MI, Billo NE et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. Eur Respir J. 2017;49(1):1601605.
- 13.- Pavord ID, Beasley R, Agusti A et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet. 2018;391(10118):350-400.
- 14.- Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A et al. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016;48(6):237-241.
- 15.- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA5.2). Madrid, 2022.
- 16.- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;332(3):133-138.
- 17.- El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. World Allergy Organ J. 2011;4(5):85-90.
- 18.- Caudri D, Savenije OEM, Smit HA et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. Clin Exp Allergy. 2013;43(12):1395-1405.
- 19.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro B et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Rev Alerg Mex. 2021;68(Suppl1):s1-s122.



- 20.- Savenije OE, Granell R, Caudri D et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1505-12.e14.
- 21.- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):1-17.
- 22.- Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):287-296.
- 23.- Schultz A, Brand PLP. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(3):160-164.

Asma del adulto

David Hugo Ramírez San Juan,
José Antonio Ortega Martell,
Rosa Elena Huerta Hernández

Definición y fisiopatología

La definición de asma más aceptada en la actualidad es la propuesta por la Iniciativa Mundial para el Asma (Global Initiative for Asthma, GINA), de acuerdo con la cual:

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que intervienen numerosas células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria y tos, predominante en la noche o al amanecer. Estos episodios van asociados a obstrucción generalizada, pero variable, al flujo aéreo, que es reversible espontáneamente o con tratamiento.¹

A pesar de conocer bastante bien las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el curso natural del asma, la causa exacta de su aparición en un paciente concreto aún no está bien dilucidada; sin embargo, sí se ha demostrado que existe una predisposición genética para responder a una serie de estímulos externos o factores ambientales que, probablemente, tienen que actuar a una edad temprana para que el niño desarrolle asma (**Figura 1**).²

El asma tiene una característica muy particular: la inflamación crónica de las vías respiratorias, lo que se traduce en estrechamiento variable de las vías aéreas y se manifiesta como tos, disnea y sibilancias. El estrechamiento de las vías respiratorias es reversible y es consecuencia de la inflamación y de la hiperreactividad. Los análisis patológicos de las muestras bronquiales en pacientes con asma crónica muestran infiltración de células proinflamatorias, eosinófilos, linfocitos y daño de las células epiteliales del aparato respiratorio.³

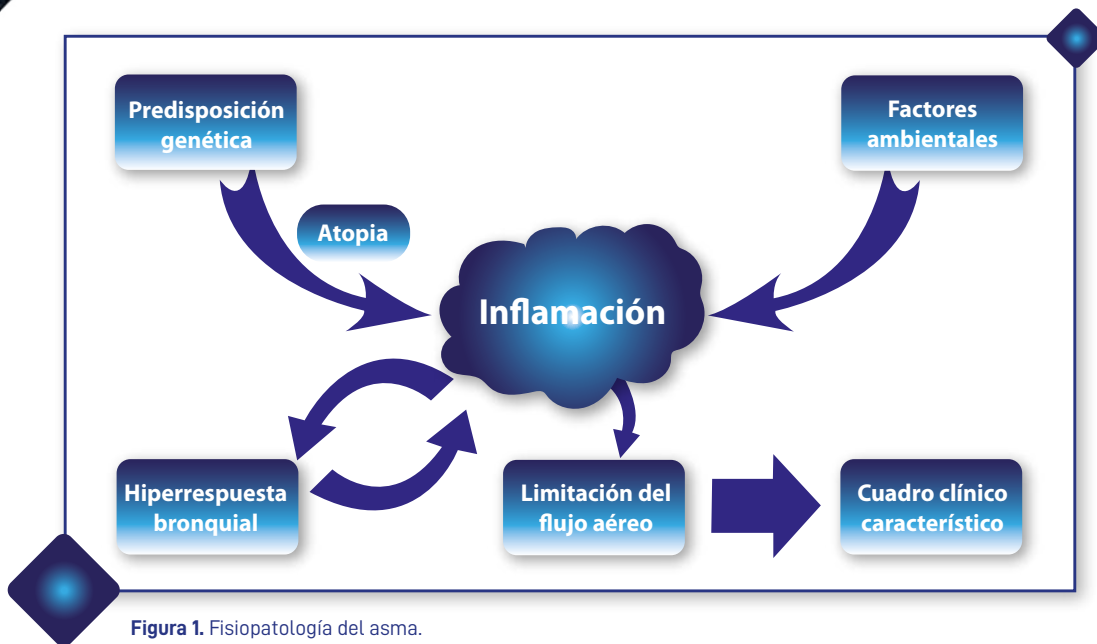


Figura 1. Fisiopatología del asma.
Fuente: elaborada por el Doctor José Antonio Ortega Martell.

La inflamación es la base fisiopatológica celular y molecular del asma; esta no sólo existe en el asma severa o en las crisis, como se creía inicialmente; la fibrobroncoscopia, el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial han mostrado que la inflamación se encuentra presente desde el inicio de la enfermedad, en los periodos asintomáticos y en el asma leve.⁴⁻⁶ La inflamación se debe a la infiltración celular en la que participan especialmente linfocitos, mastocitos y otras células como eosinófilos, que no suelen encontrarse en otros procesos inflamatorios.

El proceso de inflamación en el asma es complejo; el primer paso tras la estimulación antigénica (factores ambientales, infecciones víricas, etcétera) en un paciente predispuesto genéticamente será el reclutamiento de mastocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos desde la circulación sanguínea hasta la luz bronquial. Una lista de moléculas, como las adhesinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento facilitan la activación de dichas células, las cuales liberarán o sintetizarán una serie de mediadores, que son los responsables de los efectos inflamatorios (**Figura 2**).⁷

Diagnóstico del asma

Con frecuencia el asma, la enfermedad respiratoria crónica más común, es sub o sobrediagnosticada, lo que trae como consecuencia el deterioro de la salud del paciente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en 2019, alrededor de 262 millones de personas fueron afectadas por el asma y se atribuyeron a esta enfermedad 461 mil muertes en el mundo; sin embargo, en todos los países, independientemente su nivel de desarrollo, el asma sigue estando subdiagnosticada.⁸ El diagnóstico inadecuado del asma conduce a acciones incorrectas, por lo que el diagnóstico preciso se vuelve indispensable tanto para la supervivencia como para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las guías recomienda un diagnóstico clínico con base en la evaluación del médico, además de pruebas objetivas que demuestren la obstrucción variable del flujo de aire o la hiperreactividad bronquial

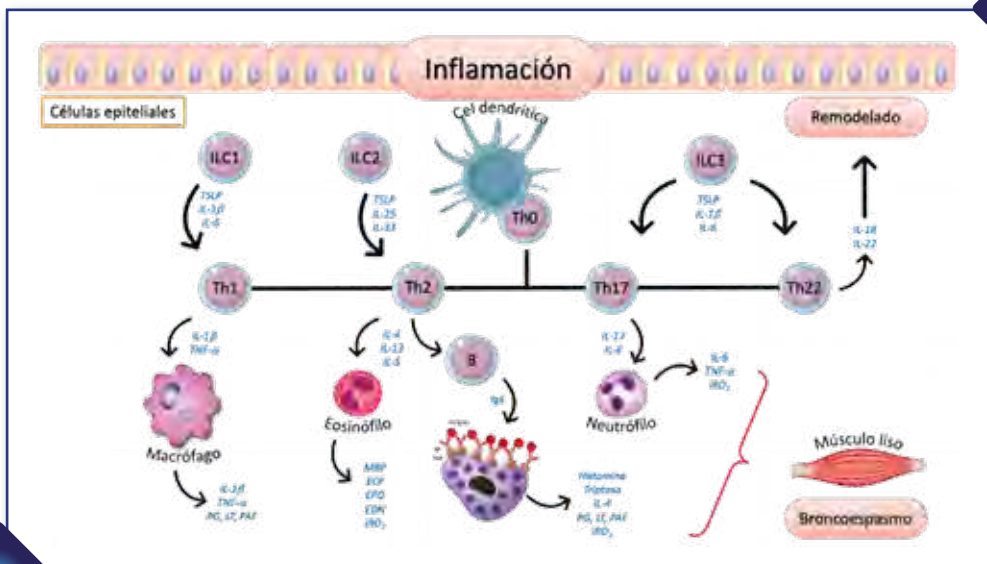


Figura 2. Fisiopatología del asma.
Fuente. Elaborada por el Doctor José Antonio Ortega Martell.

(HRB). Sin embargo, las pruebas objetivas no son un requisito para el diagnóstico si se trata de un paciente con elevada posibilidad de padecer asma. La British Thoracic Society (BTS) considera que, si un paciente tiene "alta probabilidad" de padecer asma con base únicamente en una adecuada evaluación clínica, es suficiente para comenzar el tratamiento y, posteriormente, confirmar el diagnóstico.⁹

Una alta probabilidad de asma está respaldada por síntomas episódicos, sibilancias (auscultadas por personal médico, preferentemente), antecedentes de atopia personal o familiar y la exclusión de una enfermedad alterna. Es importante mencionar que en este tipo de casos altamente probables no se requieren pruebas objetivas, a pesar de haberse demostrado que el diagnóstico de asma en ausencia de este tipo de pruebas se ha asociado con sobrediagnóstico.¹⁰

Dado que las sibilancias son un signo esencial en el diagnóstico del asma, deben observarse ciertas características en ellas, como que sean difusas, bilaterales, predominantemente espiratorias y polifónicas (la estrechez de la vía respiratoria no es uniforme, por lo que se generan sibilancias de diferentes tonalidades). Las sibilancias traqueales son predictores más sensibles y específicos de los niveles de gravedad, en tanto que las sibilancias inspiratorias y espiratorias son igualmente informativas. Por otra parte, las sibilancias localizadas monofónicas unilaterales obligarán a realizar un diagnóstico diferencial.¹¹

El diagnóstico de asma se basa en dos elementos: un cuadro clínico compatible y pruebas de función pulmonar (**Figura 3**):

Síntomas de asma

Sibilancias, disnea, tos, sensación de opresión torácica. Los síntomas empeoran durante la noche o temprano, por la mañana, y su gravedad varía con el tiempo, empeorando debido a factores desencadenantes como el resfriado común, alérgenos, irritantes (humo de tabaco, contaminación) o medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o betabloqueadores).⁷⁻⁹

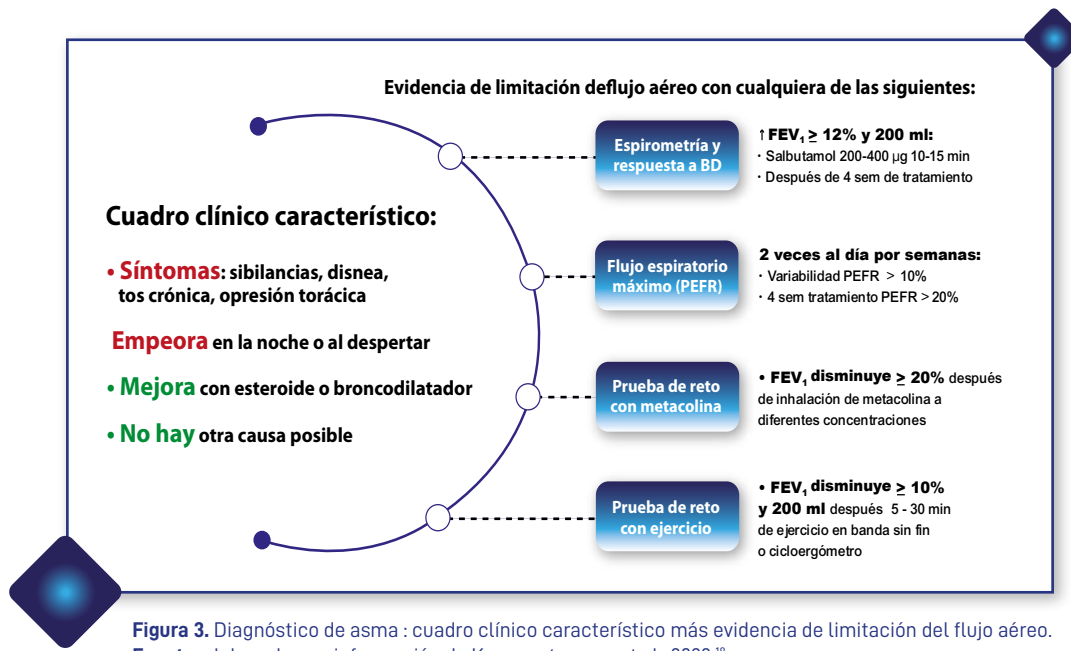


Figura 3. Diagnóstico de asma : cuadro clínico característico más evidencia de limitación del flujo aéreo.
Fuente: elaborado con información de Kawamatawong et al., 2022.¹⁸

Evidencia de limitación variable del flujo espiratorio

Las pruebas de función pulmonar se realizan para determinar la limitación variable del flujo de aire espiratorio. Pueden utilizarse tres tipos de pruebas de función pulmonar:

1.- *Espirometría.* Evidencia de obstrucción de las vías respiratorias con evaluación de la gravedad. Con esta herramienta podemos observar patrones normales, de obstrucción o sugerente de restricción en las curvas de tiempo-volumen (**Figura 4**), flujo-volumen (**Figura 5**) e incluso diferentes tipos de obstrucción y reversibilidad del broncodilatador. Esta prueba de reversibilidad puede realizarse antes o después del tratamiento. La prueba pretratamiento se realiza 15 minutos después de haber inhalado un broncodilatador de acción corta como el salbutamol (200-400 µg), mientras que la prueba postratamiento se realiza con medicación de control durante un periodo de cuatro semanas.¹² La hiperrespuesta bronquial consiste en el estrechamiento excesivo de la luz aérea producido por la contracción del músculo liso de la pared del bronquio ante estímulos que habitualmente provocan una respuesta escasa o incluso nula. Este comportamiento anómalo constituye una de las peculiaridades más significativas del asma, aunque no es exclusiva de esta. La hiperrespuesta bronquial también puede detectarse en bronquitis crónica, fibrosis quística, rinitis, sarcoidosis, estenosis mitral, entre otras entidades, e incluso en sujetos sanos tras una infección viral del tracto. respiratorio o al exponerse a contaminantes atmosféricos (**Tabla 1**).^{13,14}

En pacientes con antecedentes de atopia y exploración física compatibles con asma, pero con espirometría normal, una opción es realizar una prueba de provocación con metacolina. El criterio diagnóstico es una concentración requerida de metacolina inferior a 4 mg/ml (PC20). Esta prueba debe realizarse en centros de salud especializados.¹³ Será necesario realizar la espirometría con el asa inspiratoria, ya que la morfología de la curva flujo-volumen es útil para detectar la concavidad característica en volúmenes bajos en el patrón obstructivo y la convexidad en patrones restrictivos. Además, es posible observar formas distintivas en la obstrucción de la vía aérea superior.

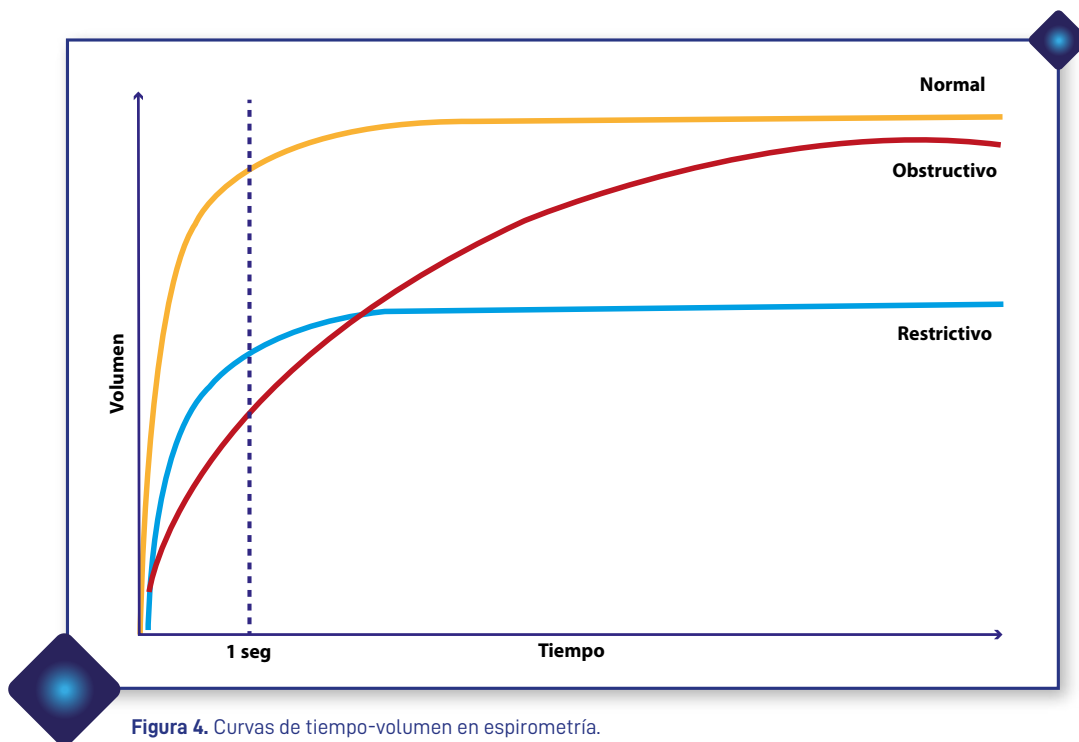


Figura 4. Curvas de tiempo-volumen en espirometría.

Fuente: elaborado por los doctores David Hugo Ramírez San Juan y José Antonio Ortega Martell.

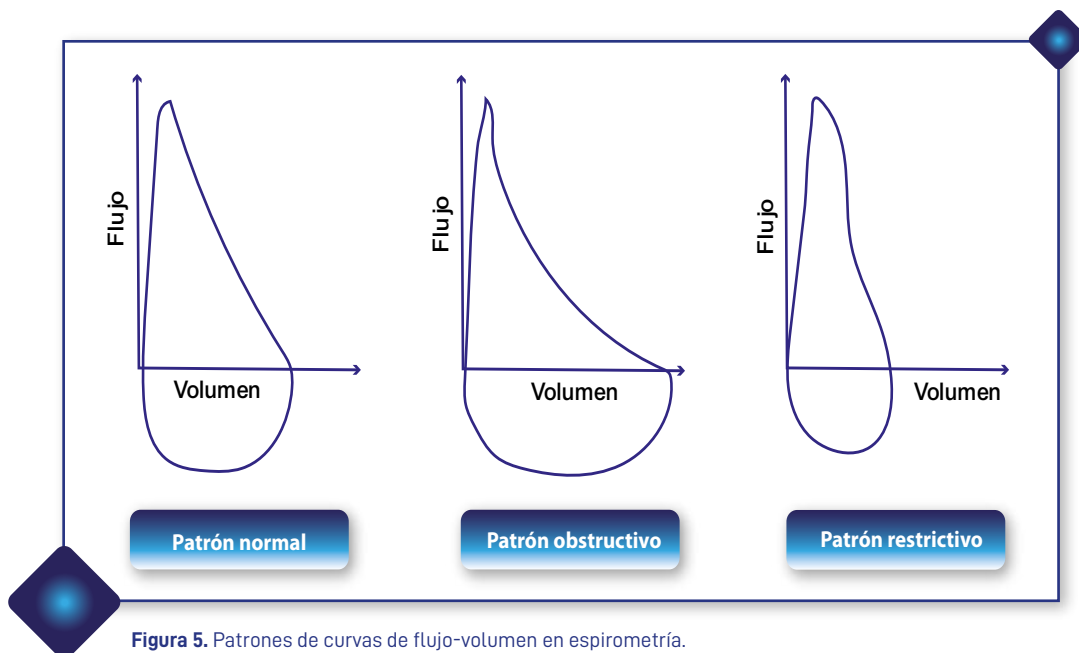


Figura 5. Patrones de curvas de flujo-volumen en espirometría.

Fuente: elaborado por los doctores David Hugo Ramírez San Juan y José Antonio Ortega Martell.

Tabla 1. Definición y causas de la hiperrespuesta bronquial

Definición	Causas
<ul style="list-style-type: none"> • Contracción del músculo liso bronquial • Estrechamiento excesivo de la luz de la vía aérea • Ocasionada por estímulos que habitualmente provocan una respuesta escasa o nula 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Bronquitis crónica • Rinitis alérgica • Sarcoidosis • Estenosis mitral • Fibrosis quística • Sujetos sanos con infección viral de vías respiratorias o exposición intensa a contaminantes atmosféricos

Fuente: elaborado con información de Perpiñá Tordera et al., 2013.¹⁴

Tabla 2. Escalas para evaluar el control del asma

Factores	Asthma Control Test	Asthma Control Questionary 7
Duración de la evaluación	4 semanas	1 semana
Puntuación	Escala de 5 puntos (5-25)	Escala de 7 puntos (0-6)
Interpretación	ACT \geq 20: asma bien controlada 16 \geq ACT \leq 19: asma parcialmente controlada ACT \leq 15: asma mal controlada	ACQ \leq 0.75: asma bien controlada ACQ $>$ 1.5: asma mal controlada

Fuente: elaborado con información de Kawamatawong et al., 2022.¹⁸

2.- *Flujo espiratorio máximo (PEF)*. Es importante mencionar que el PEF tiene menos validez que la espirometría; sin embargo, los criterios diagnósticos del asma con esta prueba se dan cuando exista: A) un aumento en el flujo espiratorio máximo (PEF) de más de 60 l/min o 20% después de la inhalación de un broncodilatador de acción corta;^{11,12} B) variabilidad del PEF en medición dos veces al día durante una o dos semanas sin tratamiento, una variabilidad de 20% o más es diagnóstico para la mayoría de los autores y C) un aumento del PEF superior al 20% después de cuatro semanas de tratamiento con un controlador del asma.¹⁵

3.- *Radiografía de tórax*. El valor de la radiografía de tórax no es el diagnóstico de asma, sino un auxiliar para revelar complicaciones o causas alternativas en pacientes con tos seca de evolución crónica, disnea y sibilancias. La radiografía, junto con una espirometría en la que se demuestra obstrucción bronquial que revierte con broncodilatador, son esenciales en el diagnóstico de asma, pero también pueden ayudar

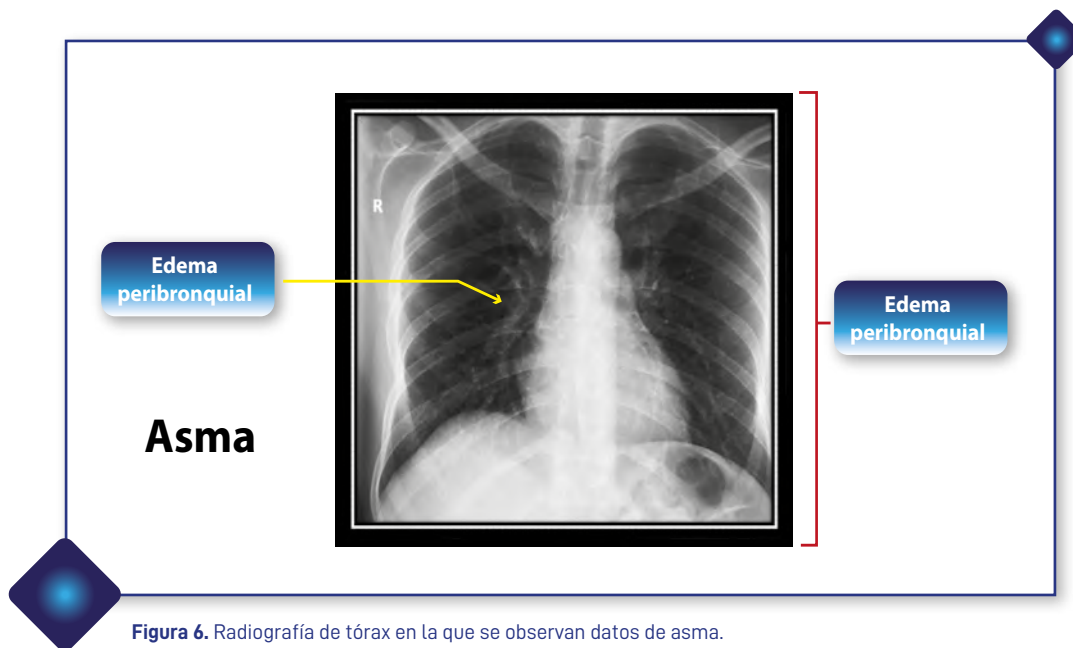


Figura 6. Radiografía de tórax en la que se observan datos de asma.
Fuente: cortesía de los doctores David Hugo Ramírez San Juan y José Antonio Ortega Martell.

Tabla 3. Aspectos considerados en los cuestionarios para evaluar el control del asma

Factores	Asthma Control Test	Asthma Control Questionary 7
Puntos que evaluar	5	5 (ACQ-5) o 7 (ACQ-7)
Limitación de actividades diarias	✓	✓
Dificultad para respirar	✓	✓
Alteraciones del sueño	✓	✓
Uso de SABA	✓	✓
Efecto general en el control	✓	✓
Frecuencia de sibilancias	-	✓
FEV1 prebroncodilatador	-	✓

SABA: agonistas β2 adrenérgicos de acción corta inhalados.
 Fuente: elaborado con información de Kawamatawong et al., 2022.¹⁸

a realizar diagnósticos diferenciales de entidades como sarcoidosis, bronquitis crónica, reflujo gastroesofágico o fibrosis quística, entre otras (Tabla 2). Los datos radiográficos de un paciente con asma son: engrosamiento bronquial por edema peribronquial, hiperinsuflación con sobredistensión pulmonar y, en ocasiones, atelectasias focales (Figura 6). Estos hallazgos también están presentes en bronquitis crónica y neumonía viral, entre otras afecciones, lo que limita la especificidad de la radiografía de tórax.¹⁶

Nivel de control del asma

La evaluación objetiva del asma mediante un cuestionario es sencilla y práctica. Se han desarrollado varios cuestionarios para evaluar el control del asma,¹ entre los que destacan el Asthma Control Test (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) (tablas 2 y 3). El grupo de trabajo de las guías del Manejo integral del Asma (MIA) consideró al ACT como el más práctico para su uso en México, el cual está integrado por cinco sencillas preguntas acerca de los síntomas y el uso de medicamentos de rescate en las últimas cuatro semanas; cada reactivo se califica en una escala del uno al cinco y una puntuación total de 19 o menos indica asma con falta de control. Existe una versión para adultos y otra para niños y es conveniente aplicar el cuestionario en cada visita (figuras 7 y 8).

Asthma Control Test™ –ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.²
- Validada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.³

PACIENTES:

- Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
- Sumen sus respuestas y escriban el puntaje total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
- Hablen con su doctor sobre sus resultados.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quiere en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo	3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5	PUNTAJE
										<input type="checkbox"/>

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

Más de una vez al día	1	Una vez al día	2	De 3 a 5 veces por semana	3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5	PUNTAJE
										<input type="checkbox"/>

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración silbante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) le ha despertado durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

4 o más veces por semana	1	De 2 a 3 veces por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5	PUNTAJE
										<input type="checkbox"/>

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 o más veces al día	1	1 a 2 veces al día	2	2 a 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5	PUNTAJE
										<input type="checkbox"/>

5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

No controlada en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Buen controlada	4	Completamente controlada	5	PUNTAJE
										<input type="checkbox"/>

TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es probable que su asma no esté bajo control. Asegúrese de hablar con su doctor sobre sus resultados.

Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated.
La Prueba de Control del Asma es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.
La Prueba de Control del Asma es para las personas asmáticas de 17 años de edad en adelante.
Referencias: 1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. Instituto Nacional de Consumo, los Pulmones y la Sangre. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (GPP 2, 2002). Versión de 1996 No. 18-4081. <http://www.nhlbi.nih.gov/publications/asthma/gpp2rpt.htm>. Consultado el 10 de septiembre de 2007. 2. National Institutes of Health. *Asthma Control Test*. 2004. 1-100-01.



ASTHMA ACTION AMERICA®

Figura 7. Prueba de control del asma.

Fuente: Cortesía de GSK, tomado de <https://www.asthmacontroltest.com/es-mx/welcome/>.

	Puntuación						
1. ¿Cómo te sientes del asma hoy?	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>		
	Muy mal	Mal	Bien	Muy bien			
2. ¿Cuánto problema te da el asma cuando corres, haces ejercicios o juegas algún deporte?	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>		
	Me da mucho problema, no puedo hacer lo que quiero	Me da problema y no me gusta	Me da un poco de problema, pero no me importa	No me da problema			
3. ¿Toses debido al asma?	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>		
	Si, todo el tiempo	Si, la mayor parte del tiempo	Si, a veces	No, nunca			
4. ¿Te despiertas de noche debido al asma?	0	1	2	3	<input type="checkbox"/>		
	Si, todo el tiempo	Si, la mayor parte del tiempo	Si, a veces	No, nunca			
Preguntas contestadas por padres/cuidadores							
5. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño síntomas de asma durante el día?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Ninguno	1-3 días/mes	4-10 días/mes	11-18 días/mes	19-24 días/mes	Todos los días	
6. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes tuvo el niño sibilancias durante el día debido al asma?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Ninguno	1-3 días/mes	4-10 días/mes	11-18 días/mes	19-24 días/mes	Todos los días	
7. Durante las últimas 4 semanas, en promedio, ¿cuántos días al mes se despertó el niño de noche debido al asma?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Ninguno	1-3 días/mes	4-10 días/mes	11-18 días/mes	19-24 días/mes	Todos los días	

Figura 8. Cuestionario enfocado en niños.
Fuente: tomado de Larenas-Linnemann et al., 2021.¹⁷

Riesgo futuro

El riesgo futuro se define como el riesgo de recaer en una crisis asmática y presentar, en el largo plazo, mayor deterioro de la función pulmonar. Las crisis de asma conducen al deterioro de la función pulmonar, por lo que evitarlas se vuelve un objetivo primordial (Tabla 4).¹⁷

Nivel de gravedad

La gravedad del asma es un indicador del control de la enfermedad después de excluir factores externos (diagnósticos erróneos, cumplimiento deficiente de la medicación, técnica de inhalación incorrecta o comorbilidades).¹⁸ Se basa en alcanzar el paso de tratamiento necesario para mantener el control del asma. Un paciente que necesita dosis bajas de glucocorticoides inhalados (CSI) con o sin segundo controlador, se califica como asma leve (pasos 1 a 3).

Tabla 4. Factores de riesgo para presentar deterioro de la función pulmonar a futuro

Nivel aumentado	Factores en pacientes ≥ 12 años
Fuertemente	>1 crisis de asma en los últimos 12 meses Asma descontrolada persistente
Moderadamente	Mal control del asma (ACT<20) Uso excesivo o inadecuado de SABA (≥ 3 inhaladores / año o ≥ 2 inhalaciones al día)
Poco	Edad avanzada, embarazo, obesidad, tabaquismo, depresión, FEV1 basal bajo

ACT: Asthma Control Test; SABA: Agonistas $\beta 2$ adrenérgicos de acción corta inhalados; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

Fuente: tomado de Larenas-Linnemann et al., 2021.¹⁷

La necesidad de dosis medias de CSI para mantener el control del asma indica un nivel moderado (paso 4). En tanto que el consumo de CSI a dosis elevadas y corticoides orales (CSO) para mantener el control indica asma severa (paso 5), así como la necesidad de atención especializada. La clasificación de la gravedad del asma es dinámica y deberá ajustarse dependiendo de la evolución del paciente.¹⁷

Biomarcadores de asma tipo 2 para su diagnóstico y control

En la actualidad se utilizan biomarcadores auxiliares para el diagnóstico y el control del asma; sobre todo aquellos que usan técnicas no invasivas, como recuento de células en esputo inducido y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) (**Figura 9**). Esta última se usa ampliamente y está considerada el método estándar para detectar biomarcadores de asma con inflamación eosinofílica; sin embargo, se ha encontrado que la FeNO no está relacionada con el control del asma según la puntuación ACT.¹⁸ Por su parte, en biometría hemática se miden eosinófilos o periostina sérica.^{19,20}

En la actualidad, los biomarcadores inflamatorios tipo 2 se usan para determinar el fenotipo de asma en casos severos; también ayudan a seleccionar el nivel de tratamiento y el biológico más adecuados y a detectar un apego deficiente al tratamiento, si hay riesgo de crisis y a los pacientes en riesgo de pérdida de función pulmonar.

Objetivos del tratamiento en pacientes con asma

El objetivo del tratamiento es lograr el control total del asma, el cual se considera alcanzado si:

- Hay ausencia de síntomas durante el día
- Hay ausencia de síntomas durante la noche

- No se utilizan broncodilatadores de acción corta
- No hay exacerbaciones de asma
- Se tiene la capacidad de participar en actividades diarias cotidianas, incluyendo ejercicio
- Se conserva la función pulmonar normal

Además de prevenir riesgos futuros:

- Exacerbaciones de asma
- Prevenir y evitar muertes por asma
- Evitar la disminución de la función pulmonar
- Evitar la remodelación de las vías respiratorias
- Evitar los efectos secundarios del tratamiento

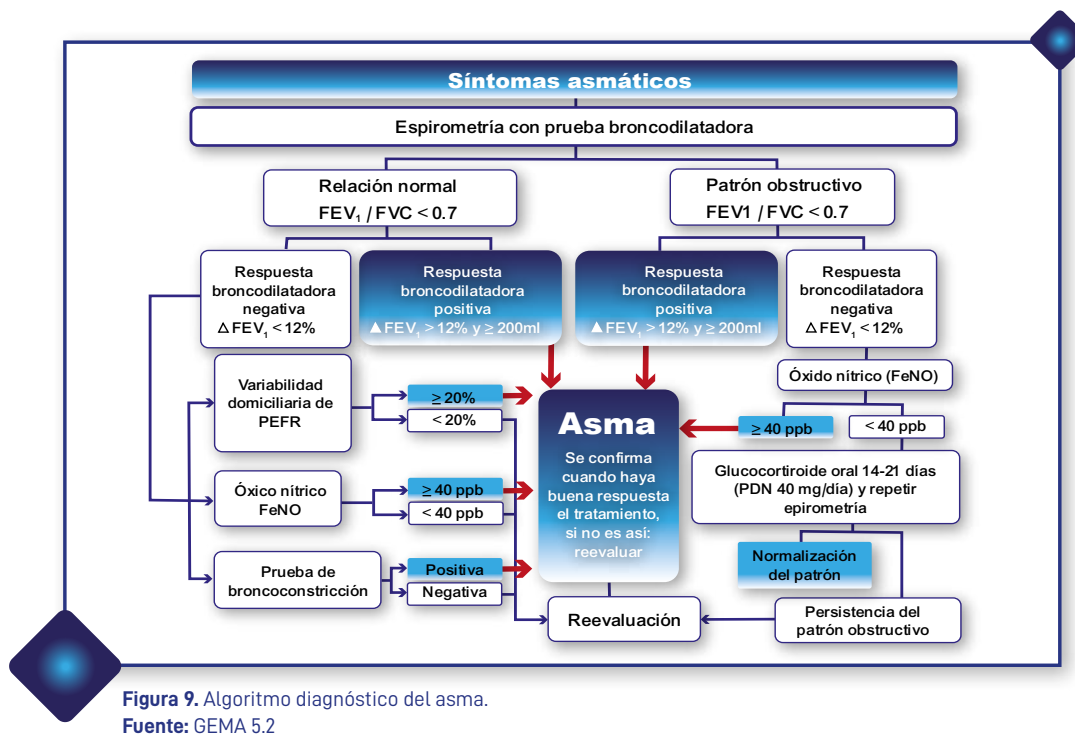


Figura 9. Algoritmo diagnóstico del asma.
Fuente: GEMA 5.2

Tratamiento farmacológico

Los pacientes con diagnóstico reciente deben recibir tratamiento de acuerdo con la severidad de su asma (Figura 10). El tratamiento consta de medicamentos controladores y de rescate, según sea necesario; los corticoides inhalados son fundamentales para el control del asma.

Así como la enfermedad es dinámica, debe serlo el tratamiento, ajustándose a los cambios continuos con la finalidad de que el paciente se mantenga controlado. La evaluación debe ser objetiva; si el paciente no estuviera bien controlado, deben recorrerse los pasos terapéuticos necesarios para lograrlo, considerando el nivel de apego al tratamiento, la técnica de inhalación, las comorbilidades y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados (Figura 11).



Figura 10. Recomendaciones para el tratamiento inicial del asma.
Fuente: modificado de Kawamatawong et al., 2022.¹⁸

Los fármacos utilizados en el tratamiento del asma se clasifican en controladores y de rescate. Los primeros deben administrarse de manera continua y prolongada, e incluyen: glucocorticoides inhalados o sistémicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA), agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y duplumab). Los de rescate se utilizan por razón necesaria para resolver o prevenir broncoespasmos, entre ellos se pueden mencionar: agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (salbutamol o terbutalina) y anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Las combinaciones budesonida / formoterol, beclometasona / formoterol y beclometasona / salbutamol pueden ser utilizadas a demanda como medicamentos de rescate.

Resulta indispensable adiestrar al paciente en el uso de los dispositivos de inhalación y supervisarlo periódicamente, revisando la técnica de uso, desde cómo agitarlo hasta cómo administrarlo, corrigiendo los errores para lograr un uso correcto.

Para lograr el control del asma es indispensable evitar el vapeo, el tabaquismo y la exposición pasiva al humo del cigarro. El paciente con asma alérgica debe evitar, o al menos disminuir significativamente, el contacto tanto con los alérgenos causantes de la sensibilización, como con otros irritantes ya sea en el área laboral, mascotas o cucarachas.¹²

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea es un tratamiento eficaz en el asma alérgica bien controlada, que se ubica entre los pasos 2 a 4. Para su uso adecuado, es indispensable demostrar una sensibilización mediada por IgE a aeroalérgenos y que haya una correlación clínica con la exposición. Muchos pacientes con asma leve intermitente (paso 1) padecen de manera concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia,²¹ pero está contraindicada en pacientes con asma severa mal

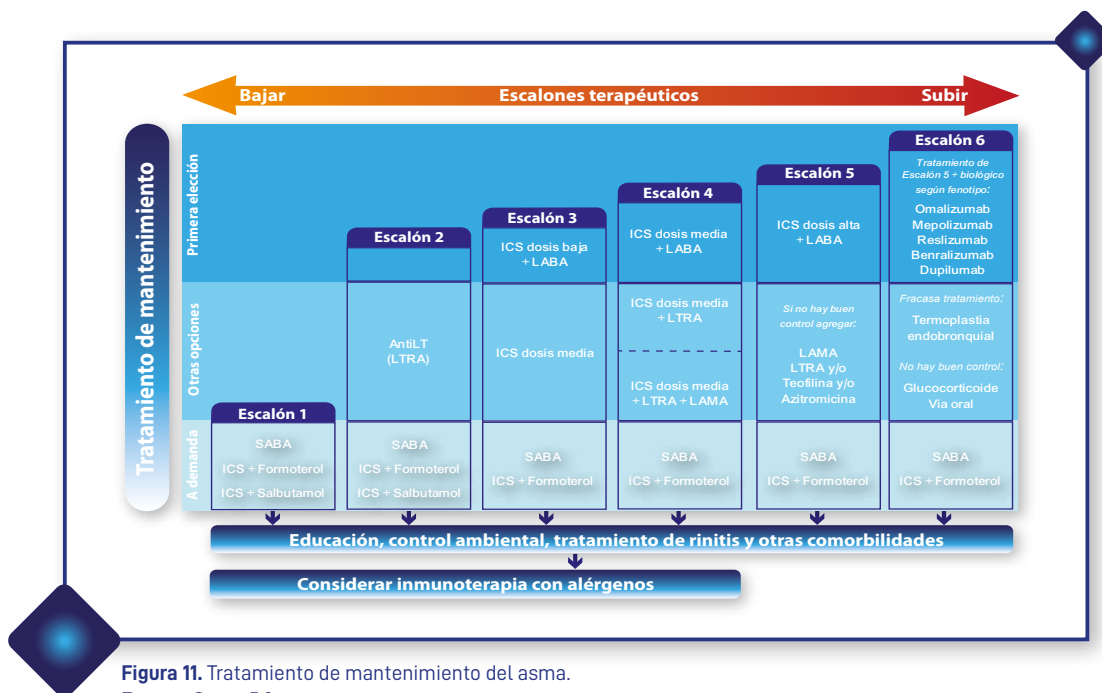



Figura 11. Tratamiento de mantenimiento del asma.
Fuente: Gema 5.2

controlada. Los alergólogos son quienes tienen que prescribir la inmunoterapia subcutánea, pues son quienes tienen la preparación y los conocimientos para resolver cualquier efecto adverso que se presente durante su administración.

Otra alternativa es la terapia sublingual. Las revisiones sistemáticas concluyen que, en comprimidos o liofilizado oral, esta terapia es capaz de reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate, así como mejorar el control del asma en niños, adolescentes y adultos. El perfil de tolerancia de la inmunoterapia sublingual es óptimo y no se han descrito reacciones mortales.^{22,23}

Fuentes consultadas

- 1.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Tomado de <<https://ginasthma.org/gina-reports/>>, consultado el 20 de diciembre de 2022.
- 2.- Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol Rev.* 2020;100:983-1017.
- 3.- Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1469-1476.
- 4.- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835-1851.
- 5.- Vignola AM, Chanez P, Campbell AM et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):403-409.
- 6.- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1720-1745.
- 7.- Hamid Q, Tulic MK, Liu MC, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1Suppl):S5-S12.
- 8.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Asma, 2022. Tomado de <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>, consultado el 20 de diciembre de 2022.
- 9.- Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma diagnosis: the changing face of guidelines. *Pulm Ther.* 2019;5(2):103-115.
- 10.- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA.* 2017;317(3):269-279.

- 
- 11.- Nabi FG, Sundaraj K, Lam CK, Palaniappan R. Analysis of wheeze sounds during tidal breathing according to severity levels in asthma patients. *J Asthma*. 2020;57(4):353-365.
 - 12.- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5.
 - 13.- Franken Morales SS, García Orrego AM, Pabón Bonilla D. Actualización del asma. *Rev Med Sinerg*. 2021;6(10):e717.
 - 14.- Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutiérrez FJ et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(10):432-446.
 - 15.- Herrera-Sánchez A, Álvarez-Chávez FE, Castillo-Hernández MC et al. Flujometría versus espirometría para el diagnóstico de asma en adultos. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(3):308-313.
 - 16.- Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(3):529-545.
 - 17.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Mex*. 2021;68(Suppl1):s1-s122.
 - 18.- Kawamatawong T, Sangasapaviriya A, Saiphoklang N et al. Guidelines for the management of asthma in adults: evidence and recommendations. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022;40(1):1-21.
 - 19.- Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(Suppl2):S1-S25.
 - 20.- Djukanovi R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl*. 2002;37:1s-2s.
 - 21.- Agache I, Lau S, Akdis C et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855-873.
 - 22.- Dhami S, Kakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-1848.
 - 23.- Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-1725.

Asma del adulto mayor

María Isabel Rojo Gutiérrez,
Diego Ballesteros González,
Patricia Latour Staffeld

Introducción

En la actualidad se vive un fenómeno de envejecimiento de la sociedad a nivel mundial. En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), con datos de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo Nueva Edición (ENOEN), estimó que en 2022 residían cerca de 18 millones de personas de 60 años y más (adultas mayores), lo que representa aproximadamente 14% de la población total del país.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que, para 2050, el número de adultos mayores de 60 años se duplicará a nivel global,² incrementándose, en consecuencia, la incidencia de asma entre los adultos mayores. Desafortunadamente, el asma es un padecimiento subdiagnosticado en esta población, y la dificultad respiratoria se atribuye al envejecimiento normal, sin que se atienda la verdadera causa.³

El asma está considerada como una enfermedad de niños y adultos jóvenes; sin embargo, existe un porcentaje considerable de adultos mayores con este padecimiento,³ quienes presentan tasas más altas de morbilidad directamente atribuibles a la enfermedad que los pacientes más jóvenes.^{4,5} El asma en adultos mayores de 65 años es relativamente común, pero no es diagnosticada adecuadamente y, por lo tanto, tampoco es tratada de manera óptima.⁶

La frecuente coexistencia de comorbilidades en pacientes mayores, junto con los cambios asociados con la edad del pulmón pueden complicar el tratamiento del asma.⁷ A menudo, las terapias farmacológicas no son tan efectivas como en poblaciones jóvenes y otros procedimientos suelen estar infrautilizados, lo que contribuye a retraso en el diagnóstico que, junto con la falta de educación sobre el asma, suele asociarse con desenlaces negativos.⁶

Por lo anterior, deben implementarse estrategias específicas para educar tanto a los médicos generales de primer contacto, como a los especialistas en el segundo y tercer nivel de atención, que promuevan el mejoramiento de la atención a los adultos mayores con asma.^{5,6}

Epidemiología

A pesar de las altas tasas de prevalencia, morbilidad y costos del asma en adultos mayores, esta población ha sido excluida de la mayoría de los ensayos clínicos; por lo tanto, existe poca información sobre su incidencia y prevalencia, así como escasez de conocimiento referente a los tratamientos que podrían ayudarlos de la mejor manera.⁸

Los estudios epidemiológicos señalan que, a partir de la sexta década de la vida, la prevalencia de esta enfermedad en países como España alcanza de 6 a 10%, afectando principalmente a mujeres de 64 a 75 años, desapareciendo esta diferencia por sexos a partir de los 75 años.⁹ En otros estudios se ha informado sobre la aparición de nuevos casos de asma a cualquier edad: la tasa de incidencia en adultos de 55 a 64 años se calcula de 4.6 por cada mil personas y en mayores de 65 de 3.1 por cada mil personas.⁶

La información en México es similar, pero con la desventaja de que las encuestas nacionales no distinguen el asma de otros padecimientos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema y fibrosis quística, alcanzando un 3.7% de prevalencia en mayores de 60 años en 2020.¹⁰

La Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (NHIS) de 2012 en Estados Unidos informó una prevalencia del asma de 7.8% en personas de 65 a 74 años,⁴ mientras que en mayores de 65, la tasa de incidencia es de 3.1 por cada mil personas. Baptist y colaboradores encontraron que, de 180 pacientes mayores de 65 años con asma persistente, 46% fue diagnosticado después de los 40 años. Todos estos datos indican que el asma puede considerarse una enfermedad común en personas mayores de 65 años, y muchos casos comienzan tarde en la vida.⁶

La tasa de ingreso a servicios de emergencia por asma de adultos mayores es 25% mayor que la reportada en personas jóvenes,⁶ además, las hospitalizaciones relacionadas con asma casi fatal son más frecuentes y la tasa de mortalidad es cuatro veces mayor, debido principalmente al tiempo y frecuencia de las hospitalizaciones.⁸

Inmunosenescencia

Desde el punto de vista biológico, el envejecimiento es la consecuencia de la acumulación, a lo largo del tiempo, de una gran variedad de daños moleculares y celulares (inestabilidad genómica, desgaste de telómeros, modificaciones epigenéticas, disfunción mitocondrial, agotamiento de las células madre adultas, alteraciones en las comunicaciones intercelulares, etc.) que producen una disminución general de las reservas fisiológicas y un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, así como un aumento del riesgo de enfermedad y muerte (**Figura 1**).⁹

Con el paso de los años, se van dando alteraciones tanto en la respuesta inmunitaria innata, como en la adaptativa (**Tabla 1**) que afectan la patología y, en consecuencia, el tratamiento para los adultos mayores.¹¹ Debido al proceso de envejecimiento se han descrito dos alteraciones principales en las respuestas inmune y adaptativa: la inmunosenescencia, que se traduce en una respuesta reducida luego de una amenaza

patógena o una lesión tisular; a pesar de su incapacidad de proliferar, algunas células senescentes permanecen vivas y funcionan con una capacidad alterada, lo que origina el segundo proceso: el *inflammaging* que se refiere al aumento de la inflamación sistémica basal de bajo grado (mediada por las interleucinas IL-1, IL-6 y TNF- α) en ausencia de una infección manifiesta;⁶ de acuerdo con la teoría del pleiotropismo antagónico del envejecimiento, la respuesta inmunológica que permite la supervivencia durante las etapas tempranas de la vida y es beneficiosa para el organismo, se vuelve perjudicial en los estadios finales de la vida, favoreciendo el desarrollo de estados patológicos capaces de mermar la longevidad del individuo.⁹

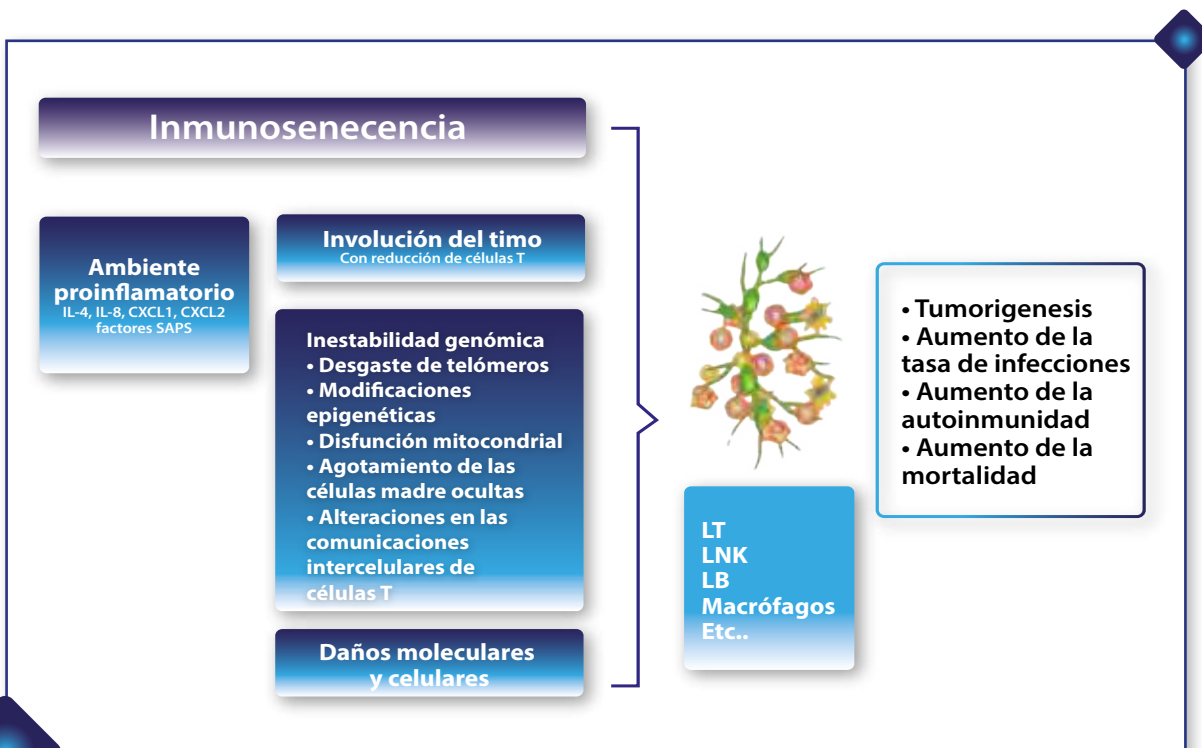


Figura 1. Inmunosenescencia.

LT: linfocitos T; LNK: linfoma natural killer; LB: linfocitos B.

Fuente: elaboración de los autores.

Cambios pulmonares en el adulto mayor

El envejecimiento se asocia con una marcada disminución de la elasticidad pulmonar, mayor rigidez de la pared torácica y reducción de la fuerza de los músculos respiratorios (**Figura 2**).⁴

La distensibilidad reducida de la pared torácica suele resultar de la calcificación de las uniones costocondrales, el cartílago costal y la enfermedad articular degenerativa de la columna, así como las fracturas osteoporóticas parciales y completas que aumentan la cifosis dorsal, relacionada con la debilidad muscular consecuencia del envejecimiento.⁵

La debilidad de los músculos respiratorios se magnifica en pacientes con comorbilidades (enfermedad neurológica, cardíaca, renal), fragilidad y mala nutrición, las cuales son

Tabla 1. Alteraciones de las respuestas innata y adaptativa en el adulto mayor

Respuesta inmunitaria	Célula	Cambios asociados con la edad
Innata	Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Número de células en lavado broncoalveolar y elastasa de neutrófilos en personas sin asma ↑ Número de células en el esputo de pacientes con asma de mayor edad frente a los más jóvenes ↑ Número de mediadores de neutrófilos en esputo en pacientes mayores con asma (IL-8, MMP-9) ↓ Quimiotaxis ↓ Secreción de trampas extracelulares de neutrófilos, que normalmente funcionan para inmovilizar bacterias ↓ Fagocitosis ↑ Producción basal de ROS y elastasa de neutrófilos (daña los tejidos locales) ↑ Producción de ROS en respuesta a una infección bacteriana
Innata Adaptativa	Eosinófilos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Degranulación de células periféricas en respuesta a IL-5 en adultos mayores con asma ↑ Número de células periféricas asociadas con el desarrollo de hiperreactividad bronquial
	Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> ↑ IL-6 y TNF-α; ↓ IFN-γ ↓ Fagocitosis ↓ Función de TLR ↓ Migración
	Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Fagocitosis ↓ Expresión de TLR ↑ TNF-α, IL-18
	Células epiteliales	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Aclaramiento ciliar ↓ Función de barrera por pérdida de uniones estrechas
	Linfocitos B	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Capacidad para producir anticuerpos específicos ↓ Células vírgenes producidas por la médula ósea ↓ IgE totales ↓ IgE específica de antígeno
Adaptativa	Linfocitos T	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Células T vírgenes a medida que el timo involuciona ↑ Número de células T por aumento en el número de células T de memoria ↓ Expresión de CD154 (CD40L), disminución de la activación de células B y cambio de clase ↑ Supervivencia de las células CD8+ de memoria, posiblemente debido a la estimulación crónica por citomegalovirus (proporción CD4:CD8 invertida en adultos mayores con asma, asociada con una disminución del control)
	Linfocitos Th17	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Número con la edad ↑ Número en lavado broncoalveolar en asma de inicio tardío

Fuente: modificado de Baptist et al., 2018.⁶

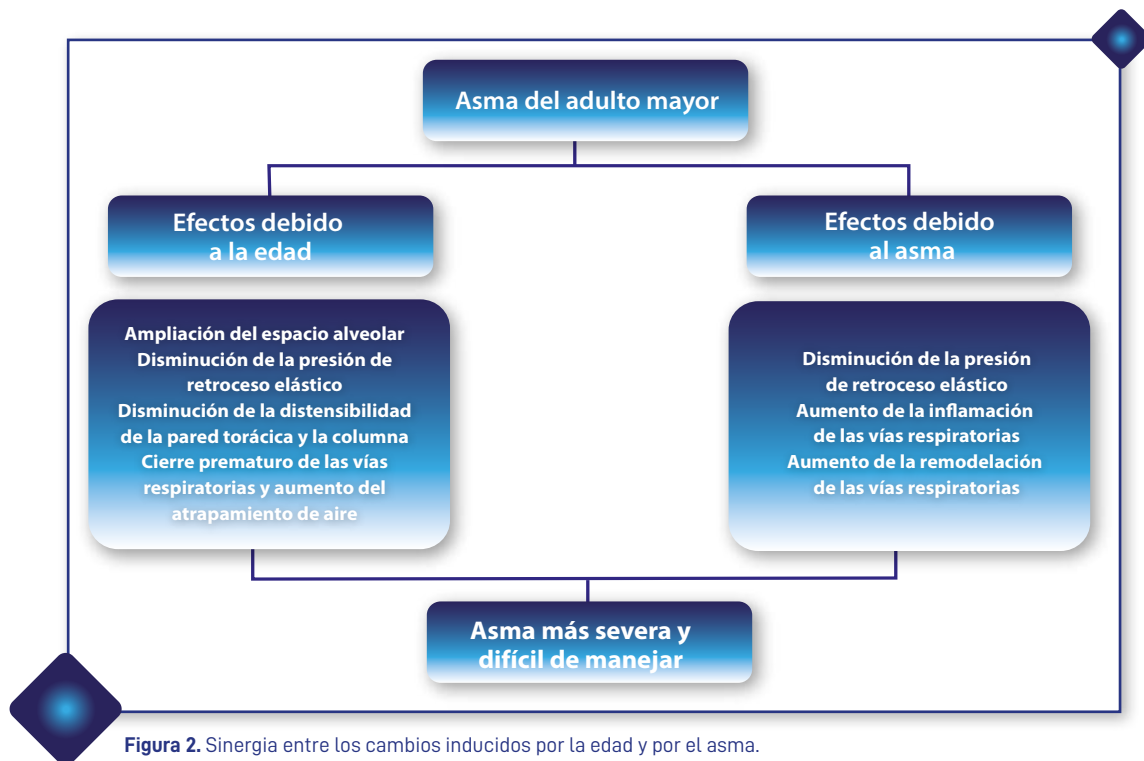


Figura 2. Sinergia entre los cambios inducidos por la edad y por el asma.
Fuente: adaptado de Skloot et al., 2016.¹⁴

más prevalentes en los adultos mayores.⁵ La sarcopenia es la pérdida de masa y función muscular observada con el envejecimiento que, se cree, se debe a la reducción de la síntesis de proteínas musculares, a la pérdida de neuronas motoras, al incremento de proteólisis y al aumento del contenido de grasa muscular, que también afecta a los músculos respiratorios;¹² en los adultos mayores, el compromiso de la función ventilatoria por el proceso de envejecimiento se debe tanto a la alteración de la mecánica respiratoria como a la sarcopenia.⁹

Los cambios musculoesqueléticos conducen a un aumento en el volumen y en la capacidad residual funcional, y este atrapamiento de aire e hiperinflación contribuyen a la disminución de la curvatura del diafragma, lo que impide aún más el funcionamiento del pulmón envejecido.¹³

Además de estos cambios, existen alteraciones en la red de fibras de colágeno alrededor de los conductos alveolares.¹³ La arquitectura de las vías respiratorias cambia por el depósito de colágeno y fibronectina tipo I, III y V debajo de la membrana basal, denominado "fibrosis subepitelial", que genera remodelación de las vías respiratorias y, se cree, cambios permanentes, provocando obstrucción fija del flujo de aire.¹¹

Los pacientes mayores, incluso sin enfermedad pulmonar, presentan mayores probabilidades de padecer patrones obstructivos y mixtos con aumento del volumen residual (VR) y reducciones en el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1), así como un cociente FEV1/FVC y FVC con cambio mínimo en la capacidad pulmonar total,⁵ por lo que es fundamental utilizar valores ajustados por edad.⁶ Por lo general, la disminución del FEV1 comienza a ocurrir entre los 25 y los 30 años y es inicialmente lineal (aproximadamente 28 ml/año en hombres y 25 ml/año en mujeres).⁵

También debe considerarse que, al envejecer, la hiperreactividad bronquial a la metacolina aumenta; por lo tanto, las pruebas con reto farmacológico pueden ser menos precisas en este grupo de edad. Los desafíos de broncoprovocación suelen estar contraindicados en


Tabla 2. Diagnóstico diferencial del asma del adulto mayor

Diagnóstico	Desencadenante	Síntomas
Asma	Alérgenos, AINE, IECA, ejercicio o irritantes como el tabaco	Tos, sibilantes o disnea de predominio nocturno
Disfunción de las cuerdas vocales	Estrés, obesidad, ERGE, ejercicio	Símil a sibilantes
Rinosinusitis	Variable	Taponamiento nasal, rinorrea, algia facial.
Reflujo gastrointestinal	Tras las comidas, en decúbito supino o determinados alimentos	Dispepsia, dolor, pirosis, regurgitación
Bronquitis eosinofílica	Variable	Tos, puede simular asma
Síndrome tusivo postinfeccioso	Infecciones TRS	Tos
Tos inducida por inhibidores de la ECA	Tras introducción de IECA	Tos no productiva
Obstrucción de las vías aéreas por neoplasia	Comienzo o empeoramiento en días o semanas	Disnea, pérdida de peso
Traqueobroncomalacia primaria	Variable	Sibilantes con o sin disnea
Traqueobroncomalacia secundaria	Tras traumatismo (cirugía, accidente o intubación) o infección crónica	Disnea, tos, hemoptisis. No específicas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Irritantes o infecciones	Tos, expectoración y disnea predominio matutino
Bronquitis crónica no obstructiva	Variable	Tos productiva
Insuficiencia cardíaca crónica	Descompensación, enfermedad cardíaca	Disnea en reposo y ejercicio, ortopnea, edemas en miembros inferiores, tos

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; TRS: tracto respiratorio superior; DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; BNP: péptido natriurético cerebral.

Fuente: modificado de Yawn et al., 2017.¹⁶

Historia	Historia familiar	Pruebas
Atopia, rinitis alérgica	Asma y/o atopia	Obstrucción reversible, variabilidad, hiperrespuesta bronquial
Frecuentemente inicio en adolescencia. Rara atopia o alergia en infancia	Variable	Meseta rama inspiratoria en espirometría. Objetivar aducción cuerdas vocales
Comienzo a cualquier edad	A menudo asociado a rinitis alérgica	Clínica, rinoscopia anterior, evaluación alérgica
Más frecuente en adultos	Variable	Respuesta a antiácidos, pH-metría y manometría esofágica
Más frecuente en adultos	Variable	Elevada eosinofilia en esputo en ausencia de alteración funcional respiratoria
Reciente infección del TRS	NA	Clínica
Tras introducción de la medicación	Desconocida	Suspender medicación y mejora síntomas
Tabaquismo o exposición crónica a otros irritantes	Variable	Técnicas de imagen
Inicio precoz	Variable	Técnicas de imagen o broncoscopia
Inicio en edad adulta	No	Técnicas de imagen o broncoscopia
Exposición al humo de tabaco u otras partículas nocivas	Historia familiar de EPOC	Alteración de la DLCO, hipoxemia más frecuentemente
Cualquier edad. Más frecuente en fumadores	NA	No alteración funcional respiratoria
Enfermedad cardíaca de base, episodios de insuficiencia cardíaca previa	Variable	Alteraciones ecocardiograma, elevación pro-BNP y alteraciones radiológicas



pacientes mayores con función pulmonar inicial baja o comorbilidades cardíacas; más del 80% de las personas mayores pueden lograr resultados aceptables según la ATS; sin embargo, puede ser difícil para aquellos con fragilidad y por esto las medidas objetivas de la función pulmonar, como la espirometría y las mediciones del flujo máximo, son generalmente infrutilizados en pacientes mayores contribuyendo al retraso en el diagnóstico.⁶

La disnea es una de las manifestaciones clínicas cardinales del asma que, en numerosos casos, refleja la gravedad del proceso y su pérdida de control. En adultos mayores se ha demostrado que la sensación de disnea tiende a atenuarse, probablemente por la disminución en el número y/o la actividad de los receptores pulmonares vagales encargados de transmitir la información al sistema nervioso central; esta hipopercepción tiende a favorecer el incumplimiento terapéutico y dificulta las pautas de autotratamiento.^{14,15}

Comorbilidades

La multimorbilidad es una condición frecuente en adultos mayores (**Tabla 2**) y va ligada a la polifarmacia (aumentando el riesgo de interacciones medicamentosas). Los pacientes presentan un aumento del riesgo de incidencia de neumonías, infecciones respiratorias, rinitis, sinusitis, cardiopatía isquémica, depresión y/o ansiedad, obesidad, dislipemia, reflujo gastroesofágico patológico, trastornos del sueño, osteoporosis, enfermedad cerebrovascular y EPOC e, incluso, se ha llegado a postular que el mismo envejecimiento sería una comorbilidad más del asma.⁹

Un metaanálisis de 2016 que incluyó 11 estudios con 460 mil pacientes encontró que los pacientes con asma tenían más probabilidades de tener enfermedades cardiovasculares (OR= 1.9), obesidad (OR= 1.51), comorbilidades intestinales o urinarias (OR= 1.62) e hipertensión (OR= 1.91) en comparación con aquellos sin asma ($p<.0001$).¹⁷

Los pacientes adultos mayores con asma y comorbilidades presentan más síntomas asmáticos, limitaciones en sus actividades y visitas a servicios de urgencias en comparación con pacientes con asma, pero sin comorbilidades.⁶ A medida que las personas envejecen, aumenta el número de condiciones médicas y, junto con ellas, el uso de múltiples fármacos; por lo tanto, las comorbilidades y el manejo del asma tienen un mayor impacto en los adultos mayores.³

El control del asma en el adulto mayor se altera por varias razones, como la falta de apego debido a polifarmacia y recomendaciones contradictorias de numerosos especialistas.⁶ En un estudio coreano entre 2007 y 2012 con 4,060 participantes de 65 años o más se encontró que los pacientes con síndrome metabólico tenían una prevalencia significativamente mayor de asma (OR= 1.34; intervalo de confianza del 95% 1.09-1.64); aquellos con una circunferencia de la cintura mayor y un colesterol HDL bajo, así como aquellos con resistencia a la insulina eran más propensos a tener asma. Este estudio demuestra que el síndrome metabólico aumenta la expresión de asma mediante la inflamación sistémica.¹⁸

Otras comorbilidades en el paciente mayor

Fragilidad. Se define como el aumento de vulnerabilidad a estresores, ligada a un descenso o desregulación de las reservas fisiológicas de múltiples sistemas, dificultando el mantener la homeostasis.⁹

Depresión. Este padecimiento se asocia con mala respuesta en asma.¹⁹ Los mecanismos responsables de que la depresión empeore los resultados del asma no están claramente establecidos y pueden estar relacionados

con inflamación, cambios anatómicos cerebrales, disfunción nerviosa autónoma, reducción del apego o comportamientos de autocontrol ineficaces que también empeoran el apego.⁶

Menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Varios estudios han documentado los efectos de hormonas como el estrógeno y la progesterona sobre el calibre de las vías respiratorias y las exacerbaciones del asma con un riesgo 2.4 a 3.4 veces mayor en comparación con el de las mujeres premenopáusicas, y la menopausia se asoció con una disminución acelerada de la función pulmonar. Un metaanálisis mostró que mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal presentaban mayor riesgo de asma en comparación con las mujeres premenopáusicas.⁵ Se han sugerido otros muchos factores dependientes del paciente, pero que no en todos los casos se han demostrado.

Fenotipos de asma en el paciente mayor

Los fenotipos de asma en pacientes mayores con asma se clasifican de acuerdo con la edad de aparición y la duración de la enfermedad.^{5,20}

1. Asma de larga duración
2. Asma de aparición tardía
3. Síndrome de superposición asma-EPOC (ACOS)

Los factores que predicen asma de inicio tardío incluyen fumar, síntomas nuevos de rinitis o crónicos de sinusitis, aumento de peso y obesidad (especialmente entre las mujeres). Aunque las infecciones virales son desencadenantes comunes del comienzo del asma, *Chlamydia pneumoniae* y otras infecciones atípicas pueden ser causa de asma de inicio tardío en pacientes mayores (**Tabla 3**).²¹

Tabla 3. Principales fenotipos de asma en el adulto mayor

	Asma de inicio tardío	Asma de larga duración
Edad de inicio	Variable, pero típicamente en la adultez	<12 años
FEV1	Más alta	Más baja
Severidad	Variable	Variable
Respuesta TH2	Variable	(+)
Historia familiar	(-)	(+)
Obesidad	(+)	(-)
Tabaquismo	(+)	(-)

Fuente: modificado de Dunn et al., 2018.⁵



Diagnóstico de asma en el adulto mayor

Al igual que en los pacientes jóvenes, el diagnóstico de asma en los adultos mayores requiere la presencia de síntomas compatibles: opresión torácica, sibilancias intermitentes, disnea y tos, aunque en algunos pacientes la tos puede ser el único síntoma.⁵

Como se mencionó previamente, algunos adultos mayores pueden tener una percepción distorsionada de la disnea, incluso en presencia de una obstrucción importante del flujo de aire; además, también es un síntoma común de otros trastornos crónicos (insuficiencia cardíaca y anemia, entre otros) por lo que el asma como etiología puede pasarse por alto.⁶ Es frecuente que la disnea se atribuya al propio envejecimiento, por lo que dificulta el diagnóstico y seguimiento del asma.¹⁴

Frente a esta problemática, deben descartarse otros problemas respiratorios crónicos comunes como la EPOC.⁵ Para tal efecto, se requieren los mismos estudios y medidas objetivas para diagnosticar el asma que en pacientes más jóvenes, reconociendo que el FEV1/FVC disminuye con el envejecimiento, las pruebas de provocación son menos precisas o podrían estar contraindicadas, además de que deberán ajustarse los valores por edad.^{6,14}

Si bien la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se ha estudiado ampliamente en adultos y niños con asma, hay pocas publicaciones que describen este biomarcador y su utilidad diagnóstica en pacientes mayores con asma;⁵ aunque probablemente tenga el mismo valor diagnóstico que en pacientes jóvenes, las exacerbaciones del asma no provocaron una elevación significativa de los niveles de NO en esta población.¹⁴

Consideraciones en el tratamiento

Los objetivos del tratamiento del asma (**Tabla 5**) en pacientes mayores con asma son los mismos que en otros grupos de edad: lograr un buen control del asma y minimizar el riesgo de futuras exacerbaciones.⁸

En los adultos mayores existen factores importantes (comorbilidades, uso apropiado, interacciones y efectos secundarios de medicamentos, así como diferencias fisiológicas) que deben ser considerados para lograr los objetivos planteados, a diferencia de los tratamientos para personas más jóvenes (**Tabla 6**).⁵

Un ensayo controlado aleatorizado con adultos de 60 años o más con asma persistente de moderada a grave (n=391) mostró que los pacientes con antecedentes de visitas al servicio de urgencias en los 12 meses previos tenían una mayor probabilidad de requerir nuevamente atención urgente por exacerbaciones (OR= 6.92) aunque enfatiza que aquellos con peor control del asma (test de control de asma o ACT inicial <13) podían lograr un mejor control del asma (OR= 13.7) al tener la terapia adecuada.²²

En una intervención se implementaron planes de ejercicio de 24 semanas para adultos mayores que incluían al 30 minutos o más de ejercicio al menos tres veces por semana, con entrenamiento muscular y estiramientos. Se encontró que el ACT mejoró en el 62% de los pacientes (OR= 0.23) y se redujo la dificultad para respirar en 30.1% (OR= 0.301).²³

Además, el deterioro cognitivo es más frecuente en los adultos mayores con asma y se asocia con peores resultados y autocontrol de la enfermedad,²⁴ aunque Baptist y colaboradores demostraron que aquellos pacientes que recibieron educación adecuada sobre la enfermedad y su tratamiento redujeron el riesgo de exacerbaciones, en comparación con quienes no la recibieron (26.9 vs. 47.1%).²⁵

Tabla 4. Consideraciones diagnósticas de asma para el adulto mayor

Consideración	Posible solución
Los síntomas del asma suelen ser similares a los de otros grupos de edad, pero existen diferencias	Pregunte acerca de síntomas de asma no tradicionales, como fatiga.
Los adultos mayores pueden tener una percepción disminuida de la disnea	Considere el uso de un medidor de flujo máximo para ayudar en la evaluación de la obstrucción del flujo de aire
La hiperreactividad bronquial a la metacolina aumenta con la edad	Interprete los resultados con precaución y considere un umbral más alto para un resultado de prueba anormal
Las comorbilidades son comunes entre los adultos mayores y pueden tener un impacto negativo en el asma	Identificar, reconocer y abordar las comorbilidades cuando corresponda.
La depresión es un manejo del asma especialmente problemático para los adultos mayores	Considere la detección, el tratamiento y/o la derivación para la depresión
La menopausia a menudo se asocia con exacerbaciones del asma	Los riesgos y beneficios de la TRH deben considerarse cuidadosamente en el asma difícil de controlar
Los adultos mayores con frecuencia tienen funciones de cuidador de su cónyuge, hijos o nietos	Reconozca los desafíos y enfatice que para ser óptimamente efectivo debe cuidar su propia salud.
El transporte puede ser problemático	Trabajar con agencias de servicios para personas mayores y trabajadores sociales; programar varias citas el mismo día
Uso frecuente de terapias alternativas para el asma	Discuta los riesgos y beneficios de dichas terapias con su paciente; considerar cómo se pueden incorporar los ejercicios de respiración y la educación sobre el asma
La pobreza es un problema creciente entre los adultos mayores y puede afectar negativamente a la salud	Use la comunicación empática para discutir asuntos financieros; prescribir medicamentos con el copago más bajo; referir a los servicios financieros apropiados

Fuente: modificado de Baptist et al., 2018.⁶

Tabla 5. Metas del control del asma en el adulto mayor

1. Limitar los síntomas de disnea, sibilancias, opresión en el pecho y tos, de día y de noche
2. Proporcionar un nivel de actividad diaria normal
3. Mantener la función pulmonar en niveles lo más normales posible
4. Reducir o eliminar las exacerbaciones del asma, evitar visitas a urgencias y hospitalizaciones
5. Reducir el uso de medicación de rescate: utilizar la dosis más baja y la menor cantidad de fármacos
6. Evitar los efectos secundarios de los medicamentos

Fuente: modificado de Braman, 2017.¹¹

Tabla 6. Diagnóstico y tratamiento para adultos mayores y adultos con asma

Test / característica	Adulto mayor	Adultos
Espirometría	Puede ser menos útil en pacientes frágiles; los estándares de referencia no están ampliamente disponibles	Herramienta generalmente útil para evaluar la gravedad del asma
Respuesta broncodilatadora	Puede ser menos pronunciado	variable pero generalmente mayor
FeNO	Puede ser útil	Puede ser útil
Atopia	Menos común	Común
Reto de metacolina	Se usa con menos frecuencia debido a contraindicaciones más frecuentes (por ejemplo, enfermedad cardiovascular)	Útil; en general menos contraindicaciones
Comorbilidades	EPOC, enfermedad cardíaca más común	Rinitis alérgica más común
Fenotipos	Conocimiento limitado, pero se ha descrito asma de inicio tardío, asma de larga duración y ACOS	Múltiples fenotipos descritos
Celularidad del esputo	Generalmente más neutrofílico	Generalmente más eosinofílico
Terapia	No hay pautas específicas para la edad Mayor susceptibilidad a efectos adversos debido a comorbilidades, interacciones farmacológicas y polifarmacia Incapacidad para usar ciertos inhaladores debido a la falta de destreza y flujo inspiratorio reducido	Regímenes específicos de la guía implementados que abordan las necesidades de la mayoría de los pacientes

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACOS: síndrome de superposición asma-EPOC.

Fuente: modificado de Skloot et al., 2016.¹⁴

Actualmente, no existen pautas formales específicas para los adultos mayores con asma; por lo tanto, el manejo farmacológico se orienta por las guías actualmente disponibles.⁵ La farmacoterapia inhalada continúa siendo la piedra angular del tratamiento del asma en pacientes adultos mayores; desafortunadamente, el uso subóptimo de la terapia con inhaladores es frecuente en este grupo etario.²⁶ Para mejorar la administración y el cumplimiento de la medicación, pueden indicarse a los pacientes mayores dispositivos espaciadores para acoplar a los inhaladores de dosis medida o medicamentos que pueden ser administrados mediante nebulizador,⁶ ya que 48.5% tiene una técnica de inhalación inadecuada y 50% emplea varios tipos diferentes de dispositivos de inhalación, lo que aumenta la polifarmacia.

Para elegir los medicamentos más adecuados, deben tomarse en cuenta el apego, el costo y las preferencias personales del paciente; además, la evaluación de la competencia debe incorporar factores relacionados con la edad, como la tasa de flujo inspiratorio máximo, la destreza manual, la capacidad de coordinación y manejo y las comorbilidades que afectan el uso del dispositivo, como el deterioro cognitivo y visual (**Tabla 7**).²⁶

Tabla 7. Consideraciones en la farmacoterapia del asma en el adulto mayor

Medicamento	Consideraciones
β2 agonistas de acción corta	Disminución de la densidad y la capacidad de respuesta de los receptores β2 Los adultos mayores son más sensibles a los efectos adversos
Antagonistas muscarínicos de acción corta	Puede tener una respuesta más pronunciada que los agonistas β2 como medicamento de rescate Debe prestarse atención a los efectos secundarios anticolinérgicos (es decir, caídas, síntomas urinarios, deterioro cognitivo)
Corticosteroides inhalados	Terapia de control preferida aún infrautilizada Vigilancia de osteoporosis, cataratas y glaucoma Menos efectivo que en poblaciones más jóvenes
β2 agonistas de acción prolongada	No deben utilizarse como monoterapia en el asma
Antagonistas muscarínicos de acción prolongada	Se ha demostrado que es eficaz como terapia adicional para adultos mayores. Se necesitan más datos, dada la posible respuesta broncodilatadora preferencial de los adultos mayores a la terapia anticolinérgica
Antagonistas de los receptores de leucotrienos	Muestran beneficio, pero menos efectivos que en la población más joven Se asocia agitación, sueños vívidos, ansiedad, depresión, insomnio y cefalea
Inmunoterapia específica	Muestra beneficio en adultos mayores Debe considerar los riesgos/beneficios de la anafilaxia y el uso de epinefrina en pacientes con enfermedad cardíaca
Omalizumab	Muestra beneficio, pero menos efectivo que en poblaciones más jóvenes No se ha demostrado mayores efectos adversos que en población joven

Fuente: elaborado con información de Baptist et al., 2018,⁶ Trinh et al., 2016,²⁷ Shin et al., 2022²⁸ y Mir-Ihara et al., 2022.²⁹

Conclusiones

La población mundial presenta un proceso de envejecimiento; esto significa que cada vez habrá más pacientes adultos mayores con asma crónica o nuevos casos que, particularmente, representan un reto diagnóstico.

Aunque el diagnóstico y el tratamiento del asma pueden ser esencialmente similares que en pacientes jóvenes, el manejo debe individualizarse para este grupo.

Los adultos mayores pueden ser más susceptibles a complicaciones del asma, pero su condición y calidad de vida puede mejorar con el tratamiento adecuado, modificaciones en su estilo de vida y psicoeducación.

Se requiere mayor investigación que esclarezca cómo el proceso de envejecimiento y las enfermedades concomitantes influyen en la fisiopatología del asma y su respuesta farmacológica con el objetivo de generar guías específicas para este grupo de pacientes.

Fuentes consultadas

- 1.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a propósito del día internacional de las personas adultas mayores. Comunicado de prensa núm. 568/22. 30 de septiembre de 2022. Tomado de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_ADULMAY2022.pdf>, consultado el 20 de febrero de 2023.
- 2.- Asghar Pasha M, Sundquist B, Townley R. Asthma pathogenesis, diagnosis, and management in the elderly. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):184-191.
- 3.- Arjona N. Near-fatal asthma in the elderly. *Dimens Crit Care Nurs.* 2015;34(1):26-32.
- 4.- Nanda A, Baptist AP, Divekar R et al. Asthma in the older adult. *J Asthma.* 2020;57(3):241-252.
- 5.- Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy.* 2018;73(2):284-294.
- 6.- Baptist AP, Busse PJ. Asthma over the age of 65: all's well that ends well. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):764-773.
- 7.- Scichilone N, Pedone C, Battaglia S et al. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):336-342.
- 8.- Ban GY, Ye YM, Lee Y et al. Predictors of asthma control by stepwise treatment in elderly asthmatic patients. *J Korean Med Sci.* 2015;30(8):1042-1047.
- 9.- Perpiñá M, Gómez-Bastero A, Trisán A et al. Expert consensus recommendations for the management of asthma in older adults. *Med Clin (Barc).* 2022;159(1):53.e1-53.e14.
- 10.- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
- 11.- Braman SS. Asthma in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(4):523-537.
- 12.- Song WJ, Kim SH, Lim S et al. Association between obesity and asthma in the elderly population: potential roles of abdominal subcutaneous adiposity and sarcopenia. *An Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(4):243-248.
- 13.- Budde J, Skloot GS. Is aging a "comorbidity" of asthma? *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;52:52-56.
- 14.- Skloot GS, Busse PJ, Braman S et al. An official American Thoracic Society Workshop Report: evaluation and management of asthma in the elderly. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2064-2077.
- 15.- Perpiñá Tordera M, Álvarez Gutiérrez FJ, Blanco Aparicio M. Asthma exists in older people too. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(5):390-391.
- 16.- Yawn BP, Han MK. Practical considerations for the diagnosis and management of asthma in older adults. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1697-1705.
- 17.- Su X, Ren Y, Li M et al. Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(22):e3459.
- 18.- Park S, Choi NK, Kim S, Lee CH. The relationship between metabolic syndrome and asthma in the elderly. *Sci Rep.* 2018;8(1):9378.
- 19.- Mindlis I, Wisniewsky JP, Wolf MS, O'Connor R, Federman AD. Comorbidities and depressive symptoms among older adults with asthma. *J Asthma.* 2022;59(5):910-916.
- 20.- Polivka BJ, Huntington-Moskos L, Antimisiaris DE, Cavallazzi RS, Folz RJ. Phenotyping older adults with asthma by means of cluster analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(3):376-378.
- 21.- González-Díaz SN, Villarreal-González RV, De Lira-Quezada CE, Guzmán-Avilan RI. Outcome measures to be considered on asthma in elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):209-215.
- 22.- Federman AD, Thanik E, O'Connor R et al. Patient characteristics associated with improvements in asthma control and reduction in emergency department visits for older adults with asthma. *J Asthma.* 2021;58(11):1528-1535.
- 23.- Jaakkola JJK, Aalto SAM, Hernberg S et al. Regular exercise improves asthma control in adults: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):12088.
- 24.- Becker JH, Feldman JM, Arora A et al. Cognition, symptom perception, and medication non-adherence in older adults with asthma. *J Asthma.* 2022;59(3):607-615.
- 25.- Baptist AP, Hao W, Song PX et al. A behavioral intervention can decrease asthma exacerbations in older adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(3):248-253.e3.
- 26.- Busse PJ, McDonald VM, Wisniewsky JP, Gibson PG. Asthma across the ages: adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1828-1838.
- 27.- Trinh HKT, Ban GY, Lee JH, Park JS. Leukotriene receptor antagonists for the treatment of asthma in elderly patients. *Drugs Aging.* 2016;33(10):699-710.
- 28.- Shin EY, Jin JH, Kang MK et al. Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast: Analysis of the Korea database. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2022;mar:12.
- 29.- Mir-Ihara P, Narváez-Fernández E, Domínguez-Ortega J et al. Safety of biological therapy in elderly patients with severe asthma. *J Asthma.* 2022;59(11):2218-222.

Embarazo y asma

María Antonia Rivera Gómez,
Roberto Montaña Paz

Introducción

La creciente presencia del asma en el ámbito global ha convertido a esta entidad en un problema de salud pública, a nivel mundial se estima que entre 2 y 13% de las mujeres gestantes padecen asma. Esto convierte al asma en una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes que pueden complicar el embarazo, aunque también se ha registrado hasta 18% menos de exacerbaciones o "crisis asmáticas" gracias al aumento de programas de prevención y a nuevos esquemas terapéuticos.

Se sabe que un tercio de las mujeres con asma que cursan con un embarazo experimentará complicaciones de moderadas a severas que, a pesar de los avances terapéuticos y los adelantos en cuidados perinatales, podrían comprometer al binomio madre-hijo;¹ estimándose que la probabilidad de que el asma ponga en riesgo la vida de ambos es de 0.5 a 2%.²

Existen reportes de que 65% de las mujeres con asma no tiene buen control de la enfermedad durante el embarazo, 64% no sabe usar el inhalador y 38% no puede identificar los medicamentos de control y rescate; sólo 12.7% tiene indicaciones por escrito de su plan de tratamiento, 17% cuenta con espirometría en los últimos cinco años y apenas 3.8% mide el flujo espiratorio máximo (PEF) como control y monitoreo a distancia.^{3,4}

Entre 20 y 45% de las pacientes asmáticas experimentarán exacerbaciones durante la gestación, aunque en ocasiones estas disminuyen durante el tercer trimestre. Entre los factores que pueden determinar la buena o mala evolución de la enfermedad destacan tabaquismo, ansiedad, obesidad, infecciones respiratorias virales, edad materna avanzada, uso de esteroides inhalados a dosis altas sin control médico o que el producto sea femenino.⁵

Los riesgos asociados que complican el embarazo en presencia de asma no controlada son: hipertensión arterial durante el embarazo (preeclamsia), diabetes gestacional, infecciones del

tracto urinario, ruptura prematura de membranas, parto prematuro (antes de las 37 semanas), hemorragias uterinas, abortos espontáneos, pérdida fetal, aumento de la mortalidad materna o del producto en el periodo perinatal, bajo peso al nacer (retardo en el crecimiento intrauterino) y malformaciones congénitas.⁴

En este capítulo abordaremos todos los riesgos que puede correr la mujer embarazada con asma y sobre todo el producto cuando no hay un adecuado control de la enfermedad. Se tocarán los temas de fisiopatología del asma en el embarazo, riesgos a los que se enfrenta el binomio y el tratamiento indicado de asma leve, moderada o severa para llevar a buen término la gestación.

Epidemiología

En el ámbito mundial, el asma complica a 8-12% de los embarazos, convirtiéndose en la primera afección respiratoria que puede alterar la resolución del embarazo, sin pasar por alto otras comorbilidades que cada vez son más frecuentes.

En las mujeres embarazadas, el asma incrementa el riesgo de parto prematuro, hemorragias, desprendimiento de placenta o placenta previa con una prevalencia mayor en asma severa o no controlada. Durante la epidemia de influenza, las admisiones hospitalarias de mujeres embarazadas con asma e influenza H1N1 se incrementaron 23% y la mortalidad llegó a 44%. Se demostró que la vacunación contra la influenza puede disminuir el riesgo en 15%.

Por ejemplo, en 2019, Rey y colaboradores comprobaron que las exacerbaciones o "crisis asmáticas" aumentan hasta en 30% en pacientes gestantes,⁴ mientras que, en 2020, Wang y colaboradores estudiaron a más de 220 mujeres embarazadas que padecían asma y observaron la presencia de diabetes gestacional en 11% de las participantes.¹

Resulta evidente que el asma afecta el desarrollo del embarazo, y viceversa. En 2018, Bonham y colaboradores³ observaron la evolución de 1,739 mujeres con asma embarazadas, el 52% que padecía asma severa, el 23% que presentaba un cuadro moderado y el 13% con asma leve presentaron exacerbaciones, lo que se relacionó con un control deficiente, falta de apego al tratamiento o presencia de infecciones virales. Lo anterior revela la importancia de mantener un buen control de la enfermedad y de la estrecha vigilancia prenatal.^{1,3,4}

En un metaanálisis que abarcó de 1975 a 2012 se evaluó el peso al nacer y la duración de la gestación en pacientes que utilizaban corticosteroides orales, encontrándose que tanto el tratamiento como el sexo del producto incidían en la resolución del embarazo: en fetos femeninos se presentaba con mayor frecuencia peso bajo y en masculinos parto pretérmino.⁶ Al respecto, se ha comprobado que la testosterona de los fetos masculinos tiene un efecto protector en la exacerbación del asma materna, y cuando se trata de fetos femeninos se induce la activación de respuestas proinflamatorias que favorecen la presencia del asma.² De esta manera, se concluye que el mal control del asma se asocia con diversas complicaciones que repercuten en la salud de la madre, la evolución y el desenlace del parto (**Tabla 1**).

En 2014, Murphy y colaboradores⁷ realizaron una cohorte de 42 mujeres con asma que durante el embarazo presentaron síntomas respiratorios, 26 de ellas tuvieron infección respiratoria viral comprobada con PCR; los neonatos de estas pacientes presentaron eccema y sibilancias durante sus 12 primeros meses de vida, lo que no sucedió en productos de pacientes sin procesos virales asociados.³

Se conoce que las exacerbaciones asmáticas son más frecuentes en el segundo trimestre del embarazo; aunque las exacerbaciones en el primer trimestre elevan hasta en 19% el riesgo de presentar malformaciones congénitas.¹ Las exacerbaciones en las mujeres con asma moderada que son tratadas con agonistas

Tabla 1. Complicaciones materno-fetales relacionadas con el embarazo

Complicaciones maternas	Complicaciones perinatales	Complicaciones fetales
Hemorragia pre y posparto	Placenta previa	Muerte
Cesárea	Desprendimiento de placenta	Hospitalización
Diabetes mellitus gestacional	Ruptura prematura de membranas	Bajo peso al nacer
Hipertensión gestacional		Talla baja
Preeclamsia		Labio hendido

Fuente: Bonham et al., 2020.³

β2 adrenérgicos de acción corta (SABA) o acción larga (LABA), independiente del momento de la gestación, se asocian con bajo peso al nacer, así como con la necesidad de resolver la gestación mediante cesárea electiva o de urgencia. Además, nacer por cesárea también se ha asociado con riesgos en el largo plazo para el niño, incluido un mayor riesgo de asma, enfermedades alérgicas, diabetes mellitus y obesidad.⁸

Estas complicaciones se explican ya que el asma no sólo afecta la salud de la mujer, también llega a reducir el aporte de oxígeno al feto (quien es particularmente sensible a los cambios respiratorios de la madre, a la hipoxemia materna, a la hipocapnia, a la alcalosis y a la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario que suceden durante la agudización del asma).⁹ Esto no significa que, por tener asma, el embarazo será más difícil o peligroso,¹⁰ sino que los síntomas del asma podrían agravarse en un tercio de las pacientes, especialmente durante el segundo trimestre, y entre 2 y 20% presentará exacerbaciones.

Las principales complicaciones en la mujer embarazada se atribuyen inicialmente a cambios hormonales, anatómicos (menor área orofaríngea) y en la mecánica ventilatoria (disminución de la distensibilidad torácica), así como a efectos en el centro respiratorio y la vía aérea periférica. Además, muchas mujeres embarazadas con asma no reciben medicamentos regulares para su control y, si se les receta, el mal apego terapéutico es alto (40%). En parte, este fenómeno ha sido atribuido a los riesgos teratogénico (riesgo de que la enfermedad o su tratamiento causen defectos congénitos en el producto) mal comprendidos.¹¹

Debido al desbalance entre las respuestas celulares inmunes Th1 y Th2 en las pacientes con asma, existe una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias de origen viral que, además de la posibilidad de desencadenar exacerbaciones, son de gran relevancia durante los brotes epidémicos (climáticos o estacionales), ya que el asma es un factor predictor de gravedad en estas pacientes y pueden llevar al abuso de antibióticos durante el embarazo,¹⁰ que se sabe ocurre hasta en una cuarta parte de todos los embarazos y es, a su vez, un factor de riesgo relacionado con la presencia de alergias, dificultad respiratoria y asma en los productos de estos embarazos, especialmente si se encontraron expuestos a cefalosporinas.¹²

La severidad de la enfermedad, el mal control y las exacerbaciones durante el embarazo se han relacionado con un mayor riesgo de complicaciones, por lo que lograr el control del asma (**Tabla 2**) se considera fundamental para evitar que los productos se vean también afectados de manera secundaria.¹¹

Tabla 2. Evaluación del control del asma en el embarazo

	Asma controlada	Asma poco controlada	Asma no controlada
Frecuencia de síntomas	Menos de 2 días/semana	Más de 2 días/semana	Todos los días
Frecuencia de despertares nocturnos	Menos de 2 veces/mes	1-3 veces/semana	Más de 4 veces/semana
Interferencia con actividades diarias	Ninguna	Alguna	Extrema
Administración de β -agonistas de corta acción	Menos de 2 veces/semana	Más de 2 veces/semana	Varias veces a la semana
VEF1 o flujo de pico (% predicho)	Mayor a 80	60-80	Menor de 60
Exacerbaciones que requieran administración de esteroides sistémicos	0-1 en los últimos 12 meses	Más de 2 en los últimos 12 meses	Más de 2 en los últimos 12 meses

Fuente: modificado de Sandoval-Gutiérrez, 2022.¹³

Fisiopatología respiratoria en el embarazo y asma

Los mecanismos responsables de alterar el curso del asma durante en el embarazo no son del todo comprendidos; sin embargo, se ha descubierto que los cambios fisiológicos durante el embarazo más importantes son los relacionados con efectos hormonales, anatómicos, inmunológicos y mecánicos. Estos últimos son muy notorios, comenzando por el diafragma, que se eleva 4-5 cm y el ángulo subcostal se modifica en un 50% en todos los embarazos; además, aumenta el diámetro anteroposterior y transversal del tórax, junto con los ligamentos subcostales que relajan al diafragma y se incrementa la compliancia; el volumen pulmonar disminuye 5% y la capacidad funcional residual 20%; el aumento de peso por gravidez modifica la curvatura del cuello y disminuye la capacidad orofaríngea contribuyendo a la disnea.¹⁴ Por lo tanto, a nivel respiratorio se incrementa el volumen Tidal, aumenta hasta en 20% el requerimiento de oxígeno, la presión parcial de dióxido de carbono disminuye hasta 27-32 mmHg sin aumento de frecuencia respiratoria, condicionando una alcalosis compensatoria.

También es importante considerar que los cambios en la fisiología renal y gastrointestinal durante el embarazo pueden modificar la absorción y la eliminación de los medicamentos indicados, además de otras sustancias, alterando sus niveles deseados en sangre y, considerando que la placenta no es una barrera impermeable a estas sustancias, estarían presentes también en el feto.³

A nivel renal hay pérdida de bicarbonato, por lo que la concentración de dióxido de carbono en la sangre también disminuye hasta 18-21 mmHg; una pequeña elevación por arriba de 35 mmHg de dióxido de carbono conlleva a una franca acidosis fetal y severo compromiso respiratorio materno.¹

La disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) materno por debajo de 70mmHg condiciona hipoxia materna y fetal con posibles consecuencias severas para ambos. Conforme avanza el embarazo, se altera el volumen de reserva espiratorio que, en embarazos normales, se compensa con un aumento de la capacidad vital sin cambios en el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) o en la proporción de la capacidad vital forzada (FVC) que se expulsa en el primer segundo (FEV1/FVC), parámetros que sirven como alerta en mujeres embarazadas con asma y que son muy importantes porque el oxígeno fetal depende directamente de la arteria uterina y del gasto cardiaco materno.

A nivel cardiorrespiratorio, aumenta el volumen sistólico y disminuye el gasto cardiaco en posición supina; por lo que las pacientes sienten mejoría en posición de decúbito lateral izquierdo, sobre todo durante el tercer trimestre, pues disminuye la presión en la aorta y en la vena cava.

Debido a los cambios anatómicos, existe mayor incidencia de reflujo gastroesofágico y su consecuente riesgo de complicaciones pulmonares.⁵

Las alteraciones hormonales son un parámetro importante en la evolución del embarazo. La concentración de cortisol aumenta al doble, la de la progesterona nueve veces y la de los estrógenos se eleva entre cien y mil veces su nivel normal. La progesterona es un potente activador de la sensibilidad al dióxido de carbono en el sistema respiratorio y los estrógenos incrementan la sensibilidad de esta hormona, causando un aumento secundario en la vasodilatación y la congestión en mucosas incrementa la presencia de rinitis alérgica y epistaxis, facilitando la inflamación y elevando la posibilidades de que se presenten crisis asmáticas.¹³


El estradiol altera la inmunidad innata y adaptativa: bajas concentraciones favorecen la respuesta CD4+ Th1 y altas la respuesta CD4+ Th2, en tanto que la progesterona altera esta relación Th1-Th2.

El embarazo se caracteriza por emular una respuesta inmune celular Th2, ya que disminuyen las respuestas de Th1 y Nk con el fin de evitar el rechazo al producto, de tal manera que durante la gestación se mantiene un estado de inmunosupresión secundaria que puede favorecer las infecciones respiratorias, sobre todo las virales.¹ La activación de la respuesta inmune materna induce a su vez la activación de respuestas homeostáticas que permiten la buena adaptación del aloinjerto (citocinas antiinflamatorias); sin embargo, estas pueden verse alteradas por procesos infecciosos virales que favorecen, entre otras enfermedades, la presencia de atopia.^{1,14}

El aumento en la producción de cortisol se da en la placenta y favorece la respuesta de receptores β -adrenérgicos, así como el aumento de bronquiectasias, mientras que la prostaglandina E induce relajación muscular y mejora la broncoconstricción.⁴ Es por todos estos cambios descritos que la paciente con asma debe tener un seguimiento continuo durante el embarazo, para prever la posibilidad de complicaciones, ya que los niveles hormonales de cada paciente son los que determinarán el fenotipo y la evolución del asma que se presentará durante el embarazo.

Estos factores también se ven reflejados en los bebés: se ha observado que los hijos de mujeres con asma que experimentaron exacerbaciones durante la gestación tienen hasta 23% de posibilidad de presentar este padecimiento y hasta 12% de enfermar de neumonía antes de cumplir 5 años de vida, además de un alto riesgo de padecer bronquiolitis dentro de sus primeros 12 meses de vida.²

De acuerdo con la Global Initiative for Asthma (GINA), las pacientes asmáticas que se embaracen deberán someterse a revisiones mensuales e, idealmente, mantener un control a distancia mediante PEF, siempre tratando de alcanzar su mejor medición (80-100%). Para monitorear la inflamación, se sugiere realizar la prueba de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en cada visita al médico; sin embargo, la medición respiratoria resulta un poco controversial pues el FEV1 disminuye en el segundo trimestre y tiende a mejorar hacia el final del tercero; algunos



autores sugieren que la mejor forma de evaluar la función respiratoria es con la medición y seguimiento del volumen espiratorio máximo a los seis segundos (FEV6) mediante el uso de espirometría. La única contraindicación para el PEF y la espirometría es si la paciente tiene insuficiencia cervical o preeclampsia.¹ Además, será menester del inmunoalergólogo realizar pruebas de control de asma para vigilar la calidad de vida de la paciente y ajustar el manejo de la enfermedad según se requiera.

Tratamiento

De acuerdo con GINA, la meta en el control del asma es alcanzar una buena calidad de vida, disminuir el riesgo de exacerbaciones diurnas y nocturnas, evitar el daño de la función pulmonar en el largo plazo, mejorar las mediciones del óxido nítrico y minimizar el efecto farmacológico que pudiera alterar el curso del embarazo, siempre y cuando no haya riesgo para el binomio, además de evitar el riesgo de hipoxia materna con la profilaxis adecuada desde el primer momento.²

El adecuado manejo del asma en la mujer embarazada cambia definitivamente el curso de las posibles complicaciones. Para lograrlo, idealmente se deberá recurrir a un control multidisciplinario que, junto con la medición de FeNO y los reportes de calidad de vida de la paciente, establezca un plan de tratamiento óptimo que reduzca las visitas a urgencias y el consumo de corticosteroides orales, además de contar con medicación adecuada de rescate en tiempo y forma.

Aunado a lo anterior, las mediciones de espirometría, PEF y monitoreo fetal después de las 32 semanas de gestación (registro cardiotocográfico), ultrasonidos con flujometría Doppler y pruebas de bienestar fetal, además de un plan por escrito con todos los cuidados respiratorios generales que debe tener la paciente, así como una lista de los medicamentos y su administración que sirvan de guía a la paciente serán los pilares de su atención.

Independiente del estado gestacional, es importante educar a la paciente en cuanto al uso correcto del inhalador, sobre lo que sucedería en caso de suspender el tratamiento y la importancia de detectar y evitar factores que exacerben la enfermedad (exposición a tabaquismo, aerosoles, perfumes, contaminación ambiental, mascotas, polvo, polen, hongos y chimeneas, entre otros) así como comorbilidades (infecciones respiratorias, rinitis, reflujo gastroesofágico, depresión, ansiedad, alergias) que pongan en riesgo a la paciente y, por tanto, el embarazo, en caso de que lo haya.

Como se mencionó previamente, es importante considerar que la falta de apego al tratamiento es causada, en parte, por el miedo a la teratogenicidad. Una encuesta encontró que 40% de las mujeres dejan su tratamiento por este temor, principalmente a los corticoides orales y a los corticosteroides inhalados (ICS), así como a los SABA.

La supervisión mensual, el adecuado conocimiento de los medicamentos, sus indicaciones y contraindicaciones, el éxito en controlar los síntomas respiratorios y el constante uso de PEF como monitoreo estrecho en casa elevan hasta en 73% el apego al tratamiento y, por ende, se reduce la presencia de síntomas y se previenen complicaciones durante el embarazo.

Una de las comorbilidades que más efectos negativos tiene en la calidad de vida en pacientes asmáticos es la rinitis, por lo que se requiere un adecuado control mediante el uso de esteroides intranasales. El más utilizado es la budesonida, que se considera segura durante el embarazo; también se ha usado fluticasona, y se sugiere el uso de antihistamínicos de segunda generación como loratadina o cetirizina, sin efectos teratogénicos reportados.

Hay que considerar que los antileucotrienos, como el montelukast, durante el primer trimestre del embarazo, aunque presentan bajo potencial teratogénico, se han asociado con aumento en el riesgo de diabetes gestacional, preeclamsia, pérdida fetal y bajo peso al nacer, por lo que, para su uso, deberá tomarse en cuenta el riesgo y vigilar estrechamente a la paciente.

Por tanto, el uso de los antileucotrienos deberá reservarse para las pacientes que tuvieron buena respuesta al medicamento antes del embarazo y no deben considerarse como una alternativa mejor que los esteroides inhalados.^{4,11}

En cuanto a los agonista α -1 como la oximetazolina, pseudoefedrina y fenilefrina, su uso está contraindicado en el embarazo debido a los efectos directos en el feto.¹¹

Las medidas generales para evitar (o reducir) el reflujo gastroesofágico son dormir semisentada, evitar irritantes y el uso de sucralfato u omeprazol como medicamentos de primera línea, aunque podrán utilizarse otros inhibidores de la bomba de protones.⁵

El tratamiento del asma deberá centrarse en mantener el control para reducir el riesgo del binomio. Entre los medicamentos más utilizados en el embarazo están los ICS, SABA y LABA. El uso de ICS/LABA está muy extendido en todo el mundo, pues se ha comprobado que reduce la severidad del asma y mejora la calidad de vida del paciente. Diversos estudios sugieren que el uso de ICS a dosis altas es semejante al uso de ICS/LABA (budesonida/formoterol y fluticasona/salmeterol) en el manejo de síntomas, y esta última combinación no representa riesgo de teratogenicidad incluso con el uso durante el primer trimestre del embarazo y muestran un buen perfil de seguridad.⁴⁻¹⁵

El uso de corticosteroides fue estudiado por Blais y colaboradores,⁴ encontrando que aquellas pacientes que tomaban menos de 1,000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de esteroides no presentaron ningún riesgo en el embarazo; sin embargo, las pacientes que excedieron esa dosis sí presentaron un alto riesgo de malformaciones. Se ha demostrado que los corticosteroides inducen en placenta la hormona 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa-2, que es capaz de inducir procesos inflamatorios que ayudan a metabolizar el esteroide materno, evitando así productos de bajo peso.⁴

El esteroide oral más utilizado en el embarazo es la prednisona, mientras que por vía intravenosa se elegirá la metilprednisolona, la cual presenta una mayor seguridad que la dexametasona y la betametasona, que cruzan la barrera placentaria y llegan al producto en altas concentraciones. Si bien se ha demostrado que la mejor vía de administración de los corticosteroides es inhalada para evitar efectos sistémicos de los esteroides orales e intravenosos, estos pueden utilizarse en casos de asma severa no controlada, sopesando el riesgo-beneficio de los efectos durante el embarazo discutidos previamente.

GINA enfatiza el uso de esteroides inhalados como la piedra angular del tratamiento del asma durante el embarazo y la lactancia para reducir el riesgo de exacerbaciones y define su uso en forma continua en todas las etapas. Se ha demostrado que un asma mal controlada por evitar el uso de medicamentos esteroides causa mayor daño al binomio que su uso: es aquí en donde el efecto riesgo-beneficio se inclina a la prescripción de esteroides.^{2,4} La prevalencia de los síntomas del asma en mujeres embarazadas puede reducirse hasta en 50% con el uso de esteroides inhalados (**Figura 1**).^{10,15}

El uso de SABA y LABA durante el embarazo ha sido muy controversial; sin embargo, aunque algunos autores indican que su uso durante el primer trimestre podría ocasionar malformaciones, bajo peso al nacer y/o parto prematuro,² GINA acepta su uso gestacional como coadyuvantes junto con esteroides en casos de asma moderada a severa.⁵ La teofilina y aminofilina, por su parte, están dirigidos al asma moderada persistente o severa en las que las dosis de esteroide inhalado estándares no son suficientes; sin embargo, durante el embarazo la dosis deberá mantenerse entre 5-12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para evitar toxicidad sobre el feto, aunque aún no han sido reportados efectos teratogénicos.



Figura 1. El uso de esteroides inhalados durante el embarazo reduce el riesgo de daño a la madre y al hijo.

Fuente: archivo personal del autor con autorización de la paciente.

Si bien el uso de SAMA y LAMA ha demostrado reducir considerablemente las exacerbaciones de asma severa en población general, sus indicaciones durante el embarazo no están bien definidas hasta ahora y se consideran como segunda opción para el control del asma moderada a severa (**Tabla 3**).

Tabla 3. Uso de inhaladores en la paciente embarazada con asma

Severidad del asma	PEF o mejor FEV1	Medicamento
Leve intermitente <2 por semana, <2 noches/mes	>80%	Nada ICS+SABA+LABA Exacerbación
Leve persistente 3.6 días/semana, >3 noches/mes	>80%	ICS dosis baja (Budesonida)
Moderada persistente Diario, >4 noches/mes	61-79%	ICS dosis media o ICS+LABA (leucotrienos-teofilina)
Severa Síntomas diarios día y noche	<60%	ICS dosis alta+LABA Corticosteroides orales LAMA-omaluzumab

Fuente: National Asthma Education and Prevention Program.

El omalizumab es el único biológico (anticuerpo monoclonal) cuyo uso está, hasta ahora, aceptado en el embarazo, y está indicado en asma moderada persistente o severa cuando no se alcanza el control mediante esteroides inhalados u orales. Reduce la frecuencia de las exacerbaciones y la necesidad de hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de las pacientes. El estudio EXPECT¹⁶ con 191 pacientes que usaron dosis única de omalizumab ocho semanas antes de la resolución encontró productos de bajo peso o prematuros, pero sin mortalidad ni malformaciones; sólo tiene la indicación de no usarse en el inicio del embarazo, cuidar el riesgo de anafilaxia y la dosis deberá ser ajustada con el peso del paciente por personal profesional y capacitado en el uso de biológicos.⁴

Otros biológicos como reslizumab, benralizumab y mepolizumab no han sido aprobados para su uso durante el embarazo, pues pueden atravesar la placenta en el tercer trimestre. No hay estudios concluyentes en humanos.²

La inmunoterapia específica con alérgenos está totalmente indicada en pacientes embarazadas, pues se sabe que es la única capaz de modificar el curso del asma. Cuando el embarazo ocurre después de haber iniciado la inmunoterapia, se sugiere continuar la dosis alcanzada a lo largo de la gestación y aumentarla después de la resolución. GINA y GUIMA (Guía Mexicana del Asma) no recomiendan iniciar la inmunoterapia en mujeres embarazadas por el riesgo de anafilaxia; a menos que haya un factor de riesgo como anafilaxia por himenópteros, se sugiere que el paso de IgG inducida por inmunoterapia a través de la placenta podría disminuir la atopia en neonatos, evolución que deberá ser soportada por más estudios al respecto.^{3,4}

Se ha comprobado que las mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D tienden a presentar más exacerbaciones y a tener productos con mayor prevalencia de asma, por lo que la evaluación de los niveles de esta vitamina es un parámetro importante que debe ser tomado en cuenta a lo largo de la gestación y, en caso necesario, su suplementación disminuirá el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional, así como las complicaciones maternas y fetales asociadas.¹¹

Los medicamentos para el asma, sobre todo los esteroides inhalados, pueden ser administrados durante la lactancia, ya que su presencia en la leche materna es mínima y no causa efectos en el neonato. En caso de esteroides orales, no deberá excederse la dosis de 80 mg/día por seguridad (Tabla 4).^{1,13,17}

Manejo de exacerbaciones durante el embarazo

En asma leve, existe 8% de posibilidades de que se presenten exacerbaciones (o crisis), mientras que en asma moderada es de 74% y en severo de 65%. El manejo de las exacerbaciones de asma durante el embarazo es similar al tratamiento de una paciente no embarazada. Entre los desencadenantes destacan el no apego al tratamiento y el bajo uso de esteroides inhalados (por mala prescripción o abandono por parte de la paciente).⁴ La medición constante de PEF es crucial para prevenir exacerbaciones, sobre todo cuando el PEF baja a 50%, de ahí la importancia de educar a la paciente en el monitoreo adecuado de su enfermedad. Si el manejo de las exacerbaciones no amerita hospitalización y puede llevarse en casa, se recomienda utilizar prednisona 40-60 mg/día en un esquema corto; si la paciente está hospitalizada, puede optarse por metilprednisolona 120-180 mg/día dividido en tres dosis durante 48 horas y luego bajar a 60-80 mg/día hasta alcanzar el mejor PEF para la paciente o bien, 70% de saturación.³ También puede añadirse terbutalina 0.25 mg subcutánea cada 20 minutos hasta en tres ocasiones en caso necesario.

Excepto ciertos casos, como infusiones de adrenalina, en el manejo de urgencia se acepta el uso de los β_2 (salbutamol o bromuro de ipratropio) en disparos o nebulizados cada 20 minutos por máximo tres ocasiones como coadyuvantes del uso de corticosteroides orales o sistémicos, a pesar de que su uso en el primer trimestre está relacionado con una mayor

Tabla 4. Categoría de riesgo fetal de los fármacos utilizados durante el embarazo según FDA

Medicación	Categoría de riesgo FDA
Bromuro de ipratropio	B
Omalizumab	B
Corticoides inhalados	
Beclometasona	C
Budesonida	B
Ciclesonida	C
Fluticasona	C
Mometasona	C
LABA	
Formoterol	C
Salmeterol	C
Antileucotrienos	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
Esteroides sistémicos	
Dexametasona	C
Hidrocortisona	C
Metilprednisolona	C
SABA	
Salbutamol	C
Terbutalina	C
Albuterol	C
Metaproterenol	C

Categorías FDA: Categoría B, no evidencia de riesgo en humanos, estudios adecuados y bien controlados en embarazadas no han demostrado aumento del riesgo de anomalías fetales pese a efectos adversos en animales o, en ausencia de estudios adecuados en humanos, los estudios en animales no encontraron riesgo para el feto. La posibilidad de daño al feto es remota, pero posible. Categoría C, el riesgo aún no ha podido descartarse. Faltan estudios adecuados bien controlados en humanos y los realizados en animales han demostrado riesgo para el feto o son insuficientes para demostrar seguridad. Hay cierta posibilidad de daño fetal si el fármaco es administrado durante el embarazo, pero los beneficios potenciales pueden tener más peso por sobre el riesgo potencial.

Fuente: modificado de Sala Martín et al., 2017.¹⁸

prevalencia de labio paladar hendido (1-3%) en el producto, como tratamiento si la exacerbación lo amerita y considerando el riesgo-beneficio. El uso de sulfato de magnesio vía intravenosa está reservado para situaciones severas y puede usarse en pacientes embarazadas; sin embargo, su eficacia no ha sido aún bien descrita. No deberá excederse de 5 nmol/l bajo monitoreo continuo.

La saturación arterial deberá mantenerse arriba de 95%, ya que las pacientes embarazadas presentan un estado de alcalosis compensatorio de 28-32 mmHg. Cualquier alteración podría condicionar acidosis respiratoria que pondría en riesgo al producto; en este caso se indica ventilación mecánica y cuidados intensivos, manteniendo a la paciente con flujos espiratorios prolongados mediante ventilación asistida y conservando volumen tidal bajo, entre 6-8 ml/kg.

En caso de que la paciente llegara a requerir atención en el área de terapia intensiva, existen aditamentos de ventilación mecánica no invasiva, como presión positiva bifásica (BIPAP) y cánula nasal de alto flujo, lo que puede evitar una intubación orotraqueal. Si esta última llega a ser indispensable, existen diversos modos espontáneos que permiten un mejor manejo ventilatorio, así como una extubación exitosa.^{13,17,18}

En algunas situaciones podría considerarse el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), aunque hay pocos reportes sobre su uso en pacientes embarazadas. De cualquier manera, existe también la posibilidad de remover el dióxido de carbono de manera extracorpórea, sobre todo en pacientes que caen en estado asmático.

Durante el parto o cesárea, es importante conservar el manejo inhalado de la paciente, pero para aquellas pacientes con asma dependiente de esteroides deberá agregarse el uso de hidrocortisona 100 mg cada seis u ocho horas las primeras 24 horas para evitar insuficiencia renal.

El uso de anestesia epidural es más conveniente que la general y puede utilizarse fentanilo para el dolor, aunque otros opiáceos deberán ser utilizados con precaución, ya que pueden liberar histamina y ocasionar broncoespasmo. Entre los anestésicos recomendados se encuentran ketamina, Propofol, isofluorano y sevofluorano, y entre los relajantes destacan pancuronio y rocuronio.⁴

En caso de que la paciente presente broncoconstricción, que puede ser desencadenada por hiperventilación, deberán administrarse β_2 ; sin embargo, el uso de estos podría condicionar problemas en el neonato, como hipoglicemia, por lo que el recién nacido deberá ser vigilado estrechamente al menos durante 48 horas.¹⁵

Conclusiones

El asma es la entidad respiratoria crónica más frecuente en el embarazo, y su evolución puede ser variable, por lo que el manejo de la paciente deberá ser multidisciplinario. La intervención de gineco-obstetricia, así como de psicología, nutrición, alergología e inmunología es muy importante para la prevención, cuidado, manejo y orientación del binomio materno-fetal. Es de crucial importancia que las pacientes sepan que el control apropiado de los síntomas obstructivos se relaciona directamente con un mejor pronóstico para el feto y reduce las complicaciones durante el parto.

Se le debe enfatizar a la madre que la toma de los medicamentos de forma correcta y oportuna es también importante para el producto, recordando que la hipoxia materna puede causar mayor daño al producto que la propia ingesta de los medicamentos o de la inmunoterapia, en caso de estar con ese tratamiento. La modificación de los hábitos maternos y el seguimiento del embarazo y sus complicaciones secundarias al asma también son benéficos para el futuro del producto.

Fuentes consultadas

- 1.- Rey A, Jassem E, Chelminska M. Evaluation of asthma course in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2019;90(8):464-469.
- 2.- Cusack RP, Gauvreau GM. Pharmacotherapeutic management of asthma in pregnancy and the effect of sex hormones. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(3):339-349.
- 3.- Bonham CA, Patterson KC, Strek ME. Asthma outcomes and management during pregnancy. *Chest.* 2018;153(2):515-527.
- 4.- Wang H, Li N, Huang H. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Can Respir J.* 2020;2020:9046842.
- 5.- Bokern MP, Robijn AL, Jensen M et al. Factors associated with asthma exacerbations during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4343-4352.e4.
- 6.- Namazy JA, Murphy VE, Powell H et al. Effects of asthma severity, exacerbations, and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J.* 2013;41(5):1082-1090.
- 7.- Murphy VE, Mattes J, Powell H et al. Respiratory viral infections in pregnant women with asthma are associated with wheezing in the first 12 months of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(2):151-158.
- 8.- Robijn AL, Brew BK, Jensen ME et al. Effect of maternal asthma exacerbations on perinatal outcomes: a population-based study. *ERJ Op Res.* 2020;6(4):00295-2020.
- 9.- Cigna. Asma durante el embarazo. 2021. Tomado de <<https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/asma-durante-el-embarazo-ug2813s-pec#:~:text=El%20asma%20es%20un%20problema,el%20feto%20recibe%20de%20usted.>>, consultado el 30 de diciembre de 2022.
- 10.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021, manejo integral del asma. *Lineamientos para México.* 2021;68(1):s1-s122.
- 11.- Robijn AL, Murphy VE, Gibson PG. Recent developments in asthma in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25(1):11-17.
- 12.- Cait A, Wedel A, Arntz JL et al. Prenatal antibiotic exposure, asthma, and the atopic march: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022;77(11):3233-3248.
- 13.- Sandoval-Gutiérrez JL. Asma y embarazo: abordaje simplificado. *Med Int Mex.* 2022;38(3):642-648.
- 14.- Mor G. Introduction to the immunology of pregnancy. *Immunol Rev.* 2022;308(1):5-8.
- 15.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2022 update). Tomado de <www.ginasthma.org>, consultado el 30 de diciembre de 2022.
- 16.- Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-412.
- 17.- Martínez Moragón E. Tratamiento y control del asma durante el embarazo. *Med Resp.* 2018;11(2):15-24.
- Sala Marin A, Martínez Moragón E. Asma en el embarazo. 2017;2(3):167-174.

Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos y asma

María de la Luz Hortensia García Cruz,
Cristina Leticia Aguilar Pérez,
Marcos Alejandro Jiménez Chobillon

Definición

La enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (ERE), también conocida como síndrome de Samter, síndrome de Widal o asma inducida por ácido acetilsalicílico (AAS), se caracteriza por rinosinusitis crónica eosinofílica, poliposis nasal, asma generalmente severa e hipersensibilidad al AAS y a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), principalmente de la familia de los salicilatos.¹⁻³

Tabla 1. Prevalencia de la EREA según el tipo de paciente

Tipo de paciente	Prevalencia en %
Asma	7
Rinosinusitis crónica	8.7
Poliposis nasosinusal	9.7-22
Asma severa	15-20
Población general	0.6-2.5
Rinitis crónica	0.7-1.4
Poliposis y asma severa	78
Asma leve	2-10

Fuente: elaboración de los autores con información de Rajan et al., 2015,⁵² Rodríguez et al., 2018,⁵³ Stevenson et al., 1975,⁶¹ Szczeklik et al., 2000⁶³ y White et al., 2018.⁷⁰

Prevalencia

La prevalencia de la EREA varía entre la población general y pacientes con distintas comorbilidades respiratorias. Conocer los antecedentes del paciente nos permitirá establecer la posibilidad diagnóstica (**Tabla 1**).^{4,5}

Predisposición genética

Se han realizado diversos estudios para conocer mejor el riesgo genético y la variabilidad fenotípica; sin embargo, no se ha observado aún una etiología genética, por lo que se considera un padecimiento multifactorial.

Existen múltiples estudios de variantes de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés) considerando diversos genes como posibles marcadores, entre los que destaca la variante exótica exm537513 de HLA-DPB1. Aunque podría ser un marcador genético para asma por EREA, no se ha replicado en otras poblaciones.⁶⁻⁸

El gen LTC4S, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35), que codifica para la proteína leucotrieno C4 sintasa, fue el primero en ser analizado, encontrándose una asociación en portadores del haplotipo -1072G/-444A 3.89 veces más alta en pacientes con EREA, aparentemente debida a una sobreexpresión inducida por esteroides.⁹

Características clínicas

El diagnóstico de la EREA es clínico. Se describe como una rinosinusitis crónica, posiblemente asociada con el antecedente de una infección viral, que evoluciona a una poliposis nasal en, aproximadamente, cinco años. El asma y los síntomas respiratorios superiores y/o inferiores precipitados por el consumo de AAS suele ocurrir tres años más tarde. Suele presentarse en adultos jóvenes y es 2.3-3.2 veces más frecuente en mujeres¹⁰⁻¹⁷ (**Tabla 2**).

Fisiopatología

La patogénesis de la EREA se atribuye a factores ambientales, virales y alérgenos, capaces de dañar el epitelio y liberar alarminas e interleucinas (IL) 25 y 33, así como linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Estas sustancias tienen múltiples efectos sobre la respuesta celular Th2. En la EREA, las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y los mastocitos amplifican su respuesta ante tal estímulo. Se sabe que existe una inhibición farmacológica de la enzima ciclooxigenasa (COX-1), el bloqueo de esta vía por AAS induce al desvío metabólico hacia la vía de la lipooxigenasa, en la que el araquidonato se convierte en ácido 5 hidroperoxieicosatetraenoico y leucotrieno A4 por la enzima ALOX5, junto a una sobresíntesis paradójica de la prostaglandina D2 (PGD2) como resultado de la activación de mastocitos y eosinófilos a través de los receptores de tromboxano (TP). Los receptores PGD2 estimulan el reclutamiento de células T (Th2). La LTC4 sintetasa se sobreexpresa en los eosinófilos y en los mastocitos de la mucosa respiratoria de los pacientes con intolerancia a la AAS. Los leucotrienos se encuentran cuatro veces más elevados en comparación con los pacientes asmáticos (**Figura 1**).

Tabla 2. Presentación clínica y características particulares de la EREA

Presentación clínica	Características particulares
Edad típica de inicio	Entre los 20 y los 45 años, en promedio a los 35
Edad mínima de inicio	8 años
Antecedente familiar de EREA	1-2%
Asma	El 50% de los pacientes padece asma grave. 8% de los pacientes requiere intubación y hasta 50% requiere esteroides orales (dosis 7 a 10 mg/día). Presentan múltiples exacerbaciones y requieren dosis elevadas de esteroide inhalado. Se encuentran en los pasos 5 y 6 de GINA. En general, el FEV1 se encuentra disminuido
Desarrollo de obstrucción persistente del flujo en vía aérea	Un alto porcentaje de estos pacientes presenta obstrucción
Atopia	30 a 60% de pacientes
Poliposis nasosinusal	Se presenta en 100% de los pacientes. Es importante que el paciente sea valorado por un otorrinolaringólogo, quien podrá realizar la endoscopia nasosinusal. En ocasiones se requerirá tomografía de senos paranasales con cortes finos desde nariz. El síntoma inicial es la anosmia o hiposmia
Obstrucción nasal	Grave, con abundante secreción nasal. Mientras mayores sean los pólipos, habrá mayor obstrucción
Anosmia o hiposmia	Frecuente. Su desarrollo inicia varios años antes del diagnóstico de EREA
Intolerancia a AAS o AINE	Generalmente se presenta 15 minutos después de la ingesta de AINE, pero puede llegar a presentarse 30 o 60 minutos después. En ocasiones se retrasa aún más si se trata de comprimidos de liberación prolongada o parches transdérmicos

Continúa...

Eosinofilia periférica	Es más frecuente en pacientes con EREA moderada/ grave que en aquellos tolerantes a AINE. Después de 15 días de aplicado el esteroide puede observarse el aumento de eosinófilos
Uso de corticosteroides orales	Se refiere que 10% de los pacientes consume 7.5 mg de prednisona al día
Reacción de hipersensibilidad a menta y pasta de dientes	10 a 20% de los pacientes con EREA. En las pastas dentales, la disponibilidad del salicilato es de 100%, además de que contienen eugenol (derivado del aceite de clavo)
Reacción de hipersensibilidad a colorantes	Diversos reportes evidencian hipersensibilidad a salicilatos naturales, se cree que está subdiagnosticada debido a que se requiere un alto nivel de sospecha clínica y una conexión causal entre la sintomatología y el salicilato, colorante o aditivo alimentario, con lo cual hasta ahora no se cuenta
Reacción de hipersensibilidad a especias	Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a especias en pacientes con EREA, las salsas picantes comerciales y el cátsup tienen altos contenidos de especias
Cirugías	Se refieren hasta 10 veces más eventos de cirugías endoscópicas en pacientes con EREA (polipectomías)
Intolerancia al alcohol	Se presenta en pacientes con asma, sinusitis y sensibilidad al alcohol debido a los polifenoles (catequinas)

EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios; GINA: Global Initiative for Asthma; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; AINE: antiinflamatorios no esteroides.

Fuente: elaboración de los autores con información de Bachert et al., 2012,⁵ Carpagnano et al., 2007,¹⁰ Danielides et al., 2009,¹⁵ Fandiño et al., 2013,¹⁸ García Cruz et al., 2012,²⁰ GINA, 2022,²¹ Jerschow et al., 2020,²⁷ Mascia et al., 2005,³⁸ Mullol et al., 2013,⁴¹ Mullol et al., 2009,⁴² Rodríguez et al., 2018⁵³ y Szczeklik et al., 2000.⁶³

En los pacientes con EREA, la inflamación eosinofílica es crónica y exagerada, lo cual se ha relacionado con la sobrerregulación de diferentes citocinas (IL-5, GMC-SF, RANTES, EOTAXINA); el incremento de IL-5 es el factor responsable de la sobrevida de los eosinófilos. También contribuyen al cuadro clínico el aumento en la producción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MCP-3, CCL5, CCL7, así como la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, como VCAM1, ICAM1 y Selectina E mediante la inhibición del NF- κ B e I κ B. Las infecciones virales crónicas, así como a la alteración de TLR3 se han reportado como precipitadores en algunos pacientes con EREA.¹⁷⁻³⁶

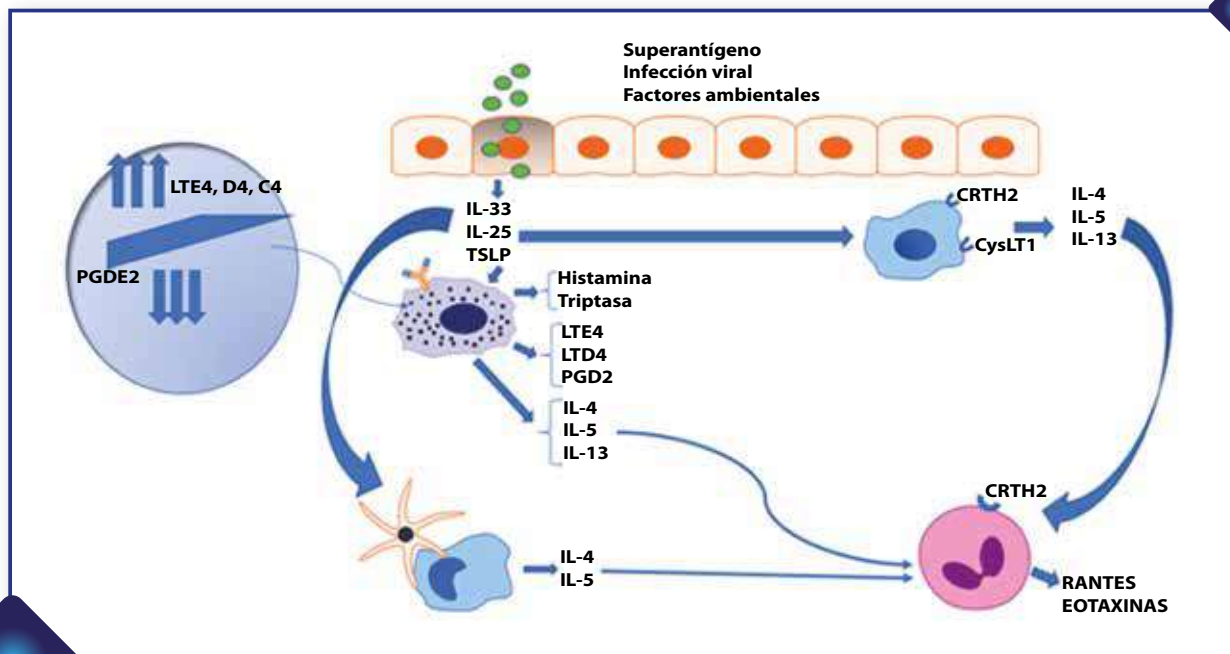


Figura 1. Mecanismo de la patogénesis de la EREA.

Fuente: elaboración de los autores con información de Bachert et al., 2012,⁶ Bachert et al., 2001,⁷ Sayers et al., 2003,⁹ Chiang et al., 2005,¹¹ Chiang et al., 2004,¹² Choi et al., 2014,¹³ Conley et al., 2006,¹⁴ Fuentes et al., 2009,¹⁹ Kipczyk et al., 2010,³³ Mullol et al., 2013,⁴¹ Shrestha et al., 2011,⁴⁵ Patou et al., 2008,⁴⁸ Pérez, et al., 2004,⁴⁹ Prieto, 2007,⁵⁰ Quinn et al., 2007,⁵¹ Sanak et al., 1997,⁵⁵ Shin et al., 2003,⁵⁶ Stevenson et al., 2003⁶¹ y Suh et al., 2004.⁶⁵

La colonización de estafilococo se identifica hasta en 87% de los pacientes con EREA y la presencia de IgE específica contra enterotoxinas de estafilococo en tejido de poliposis nasosinusal es significativamente más alta que en mucosa normal, este incremento indica que la respuesta local de IgE y las enterotoxinas de estafilococo, que actúan como superantígenos, inducen la activación de las células Th2 y la liberación de múltiples citocinas. La inflamación eosinofílica resultante desempeña un papel importante en la gravedad del asma observada en esta entidad.¹⁷⁻³⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de EREA es clínico. En centros de primer nivel, la historia clínica y la exploración minuciosa con rinoscopia debería ser suficiente para su sospecha y referir al paciente a centros de tercer nivel, donde pueden emplearse nasoendoscopia, pruebas de reto a AAS, estudios de función pulmonar y, si se llega a requerir, tomografía de senos paranasales u otros estudios de apoyo (**Figura 2**).

Se debe realizar anamnesis con el paciente tomando en cuenta cada aspecto clínico de la EREA, indagando sobre:³⁷⁻⁴⁴

- 1.- Asma: si el paciente presenta tos, falta de aire, opresión torácica, sibilancias, disnea, despertares nocturnos, fatiga, respiración entrecortada o uso de β 2 adrenérgicos.
- 2.- Intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS)

a) Historia de reacción adversa a AAS o AINE o cualquier efecto secundario relacionado con su uso. Generalmente se presenta como crisis asmática secundaria a la toma, rinorrea abundante, obstrucción nasal, lagrimeo, o prurito ocular en un pequeño porcentaje de pacientes.

b) Investigar el grupo de AINE al que se presenta la reacción:

I.- Salicilatos: ácido acetilsalicílico y acetilsalicilato de lisina

II.- Paraaminofenoles: paracetamol (sólo en 10% de los pacientes con consumo de más de 1 gr cuenta como reacción)

III.- Pirazolonas: metamizol magnésico, propifenazona, fenilbutazona oxipizona.

IV.- Derivados del ácido N arilantranílico: ácido meclofenámico, ácido mefenámico, etofenamato.

V.- Derivados del ácido arilpropionico: dexketoprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, mabuprofeno, butibufeno, piketoprofeno (tópico).

VI.- Derivados de ácido acético: aceclofenaco, diclofenaco, indometacina, ketorolaco.

VII.- Derivados de la sulfonilida: nimesulida.

VIII.- Derivados de la naftilalcanona: nabumetona.

IX.- Oxicams: piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam.

X.- Derivados del ácido nicotínico: ácido niflúmico, isonixina, morniflumato, clonixinato de lisina.

3.- Rinosinusitis: preguntar si el paciente presenta anosmia (pérdida del sentido del olfato), halitosis (mal aliento), fiebre, cefalea (dolor de cabeza), obstrucción nasal, descarga retronasal, secreción nasal abundante de color verdoso o amarillo.

4.- Pólipos nasales

a) Hiposmia o anosmia (presente en 90% de los pacientes).

b) Recuperación de hiposmia o anosmia posterior al uso de esteroides orales.

c) Historia de pólipos nasales.

d) Obstrucción nasal.

Reto con L-AAS

Es deseable realizar el pruebas de reto con L-AAS en una institución especializada y con médicos experimentados cuando los síntomas del paciente se encuentren en un periodo estable (**Figura 3**) o bien en pacientes con historia de sinusitis con pólipos y/o asma, sin historia aparente de intolerancia a AAS o que exista duda razonable. Las pruebas de reto pueden ser orales, nasales o intravenosas. La Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) considera al reto oral como el estándar de oro y propone al nasal y al

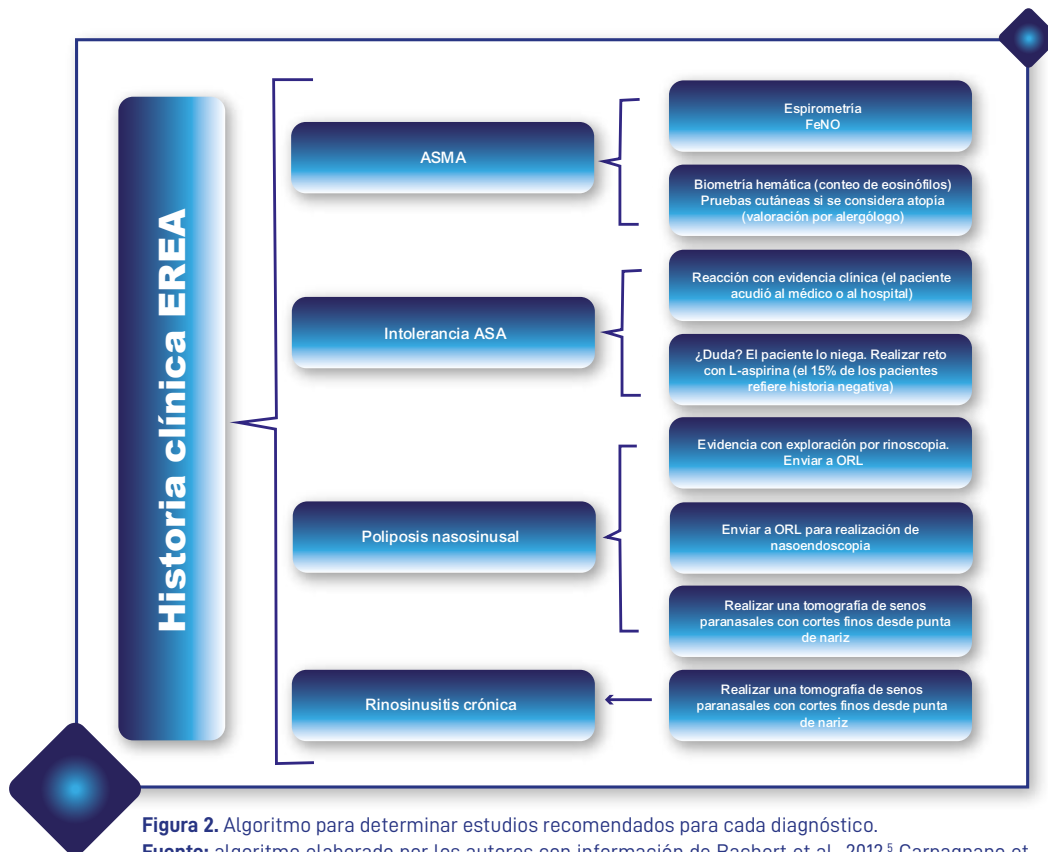


Figura 2. Algoritmo para determinar estudios recomendados para cada diagnóstico.

Fuente: algoritmo elaborado por los autores con información de Bachert et al., 2012,⁵ Carpagnano et al., 2007,¹⁰ Danielides et al., 2009,¹⁵ Fandiño et al., 2013,¹⁸ García et al., 2012,²⁰ GINA 2022,²¹ Jerschow et al., 2020,²⁷ Mascia et al., 2005,³⁸ Mullol et al., 2013,⁴¹ Mullol et al., 2009,⁴² Rajan et al., 2015,⁵³ y Szczeklik et al., 2000.⁶³

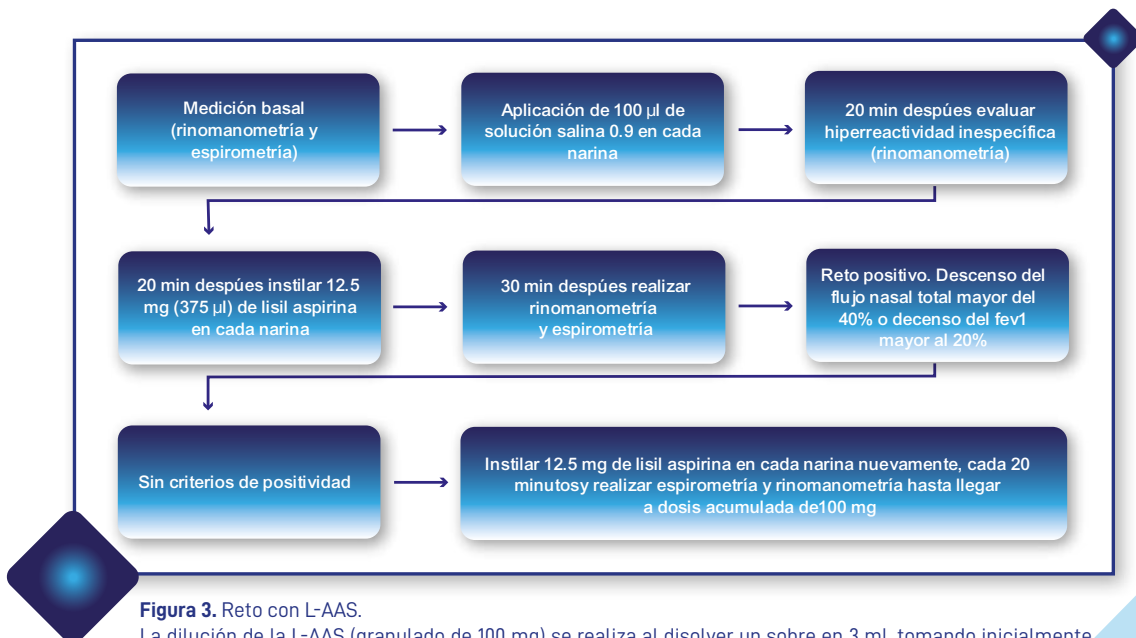


Figura 3. Reto con L-AAS.

La dilución de la L-AAS (granulado de 100 mg) se realiza al disolver un sobre en 3 ml, tomando inicialmente 375 µl (equivalente a 12.5 mg), repitiendo la instilación hasta llegar a 100 mg.

Fuente: algoritmo elaborado por los autores con información de Fuentes et al., 2009,¹⁹ García et al., 2012,²⁰ Kowalski et al., 2019,³² Lee et al., 2007³⁵ y Rodríguez et al., 2018.⁵³

bronquial como opciones diagnósticas, sobre todo para pacientes con asma grave, en quienes no es posible suspender los medicamentos.⁴⁶

Tratamiento

El inicio del tratamiento se basa en eliminar la exposición enteral, parenteral o local de cualquier tipo de AINE, seguido de prueba de tolerancia a inhibidores COX no selectivos (paracetamol no más de 1 g), así como inhibidores selectivos de COX-2 (meloxicam o celecoxib) supervisada en consultorio (tiempo de observación por 60 minutos para garantizar la seguridad del paciente).

Una vez identificada la tolerancia a inhibidos de COX, las metas del tratamiento se dirigirán a:³⁷⁻⁷¹

1.- Control del asma. Este se realiza conforme las guías clínicas vigentes de la Global Initiative of Asthma (GINA). 60% de los pacientes padece asma grave y requiere dosis altas de esteroides más broncodilatadores de larga acción, ya sea con antagonista muscarínico de larga acción (tiotropio), antagonistas de los leucotrienos o teofilina. Algunos pacientes pueden llegar a requerir 7.5 mg de esteroides al día o anticuerpos monoclonales. De estos últimos, los que se han utilizado como tratamiento para EREA son dupilumab (que mejora significativamente los cuadros de rinosinusitis, poliposis y asma), omalizumab (efectivo para el tratamiento de poliposis de difícil control y asma) y meplizumab (mejora los síntomas pulmonares y de rinosinusitis crónica), este último parece ser más efectivo en desórdenes eosinofílicos, entre ellos EREA.

2.- Control de la poliposis nasosinusal. Se recomienda la aplicación de doble dosis de esteroide intranasal en cada fosa nasal en forma permanente, previo lavado nasal. Es importante mencionar que la hiposmia o anosmia puede ser, en ocasiones, recuperable, pero es inconstante en los pacientes. Si la poliposis es de difícil control, pueden utilizarse anticuerpos monoclonales como dupilumab, mepolizumab u omalizumab. La poliposis nasosinusal asociada con EREA constituye uno de los tipos más agresivos, crónicos y recurrentes dentro de las rinosinusitis polipoideas crónicas. Los pacientes con EREA presentan frecuentemente una pobre respuesta a glucocorticoides, mayor tasa de recurrencias y necesidad de múltiples cirugías.⁶²⁻⁶⁵ Dentro del control de la enfermedad nasosinusal estarán indicado realizar algún tipo de intervención quirúrgica:

a) Polipectomía. Esta técnica consiste en remover los pólipos visibles dentro de la cavidad y los meatos nasales sin causar disrupción alguna en los límites óseos del etmoides u otros senos paranasales.

b) Cirugía endoscópica funcional. Se resecan las celdillas etmoidales que presentan franca patología, así como los pólipos y la mucosa más inflamada, intentando preservar al máximo la mucosa etmoidal.

c) Nasalización. Exenterar por completo las celdillas etmoidales con erradicación casi total de la mucosa etmoidal, permeabilizando y ampliando las vías de drenaje de los senos frontales, maxilares y esfenoidales hacia una gran cavidad etmoidal única.⁶⁶⁻⁶⁸ Esta técnica (o modificada, dependiendo de si se reseca o preserva el cornete medio) ofrece mejores resultados en el largo plazo tanto en evaluaciones radiológicas como endoscópicas, así como en alivio de síntomas como obstrucción nasal, rinorrea anterior, descarga posterior, cefalea y recuperación/preservación del olfato.^{16-18,20,22,24,25,29,30,68-71}

El tratamiento quirúrgico en pacientes con EREA no es curativo y el control postoperatorio estrecho es indispensable para tratar de prevenir o retrasar la recurrencia de poliposis nasosinusal. Posteriormente es necesario mantener el manejo médico exhaustivo y la supervisión estrecha; también es importante

considerar que la cirugía endoscópica etmoidal no está exenta de complicaciones menores (sinequias o adherencias intranasales, sinusitis persistente, formación de mucocelos, estenosis del drenaje frontal y lagrimeo persistente) o mayores (lesión orbitaria u ocular, fístula de líquido cefalorraquídeo, sangrado mayor, ceguera por lesión al nervio óptico y hasta lesión carotídea con hemorragia fatal). Por lo mismo, la indicación quirúrgica debe apegarse a criterios estrictos para evitar que los pacientes corran riesgos innecesarios.

La cirugía se reserva, por tanto, a casos de poliposis nasosinusal difusa y severa, refractaria al tratamiento médico exhaustivo, a pacientes que requieran más de dos ciclos cortos de esteroides sistémicos, o a aquellos con asma de difícil control en EREA y a quienes dependan de su olfato para subsistir (enólogos, chefs, bomberos, por ejemplo).^{16-18,20,22,24,25,29,30,62-68-71}

3.- Control de la rinosinusitis crónica. El tratamiento incluye lavados nasales, esteroides tópicos, antibióticos según la European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS).

4.- Control de atopia. Si el paciente padece alguna atopia, deberá ser enviado al alergólogo, quien realizará pruebas cutáneas y, si considera que el paciente es candidato, iniciará inmunoterapia.

5.- Desensibilización. Esta modalidad terapéutica contribuye a mejorar el control del asma, a reducir el número de visitas a emergencias y a disminuir tanto el uso de esteroides sistémicos como la carga de cirugías de senos nasales por pólipos nasales debido a que parece atenuar el recrecimiento de estos pólipos. Varios autores sugieren que la dosis para mantener el beneficio terapéutico es de, al menos, 650 mg. Con la administración de una dosis de 100 mg diarios de AAS en pacientes se reportó recurrencia de poliposis nasal después de un año; también se refiere que con la dosis de 300 mg de AAS diaria podría ser útil para prevenir pólipos, aunque es posible que dosis más bajas no proporcionen algún beneficio clínico. Los autores reportan una alta dosis de interrupción del medicamento, de 63%.^{35,39,40,41,53,63}

6.- Control de morbilidades asociadas. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) son comorbilidades frecuentes en EREA. El tratamiento deberá ser integral, bajo la atención de diversos especialistas en otorrinolaringología, neumología, alergología y medicina interna para lograr el éxito tanto en el tratamiento farmacológico como en el quirúrgico, en caso de requerirse.

Fuentes consultadas

- 1.- Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter´s triad. *J Otolaryngol.* 2000;29(1):7-12.
- 2.- Armengot-Carceller M, Gómez-Gómez MJ, García-Navalón C et al. Effects of omalizumab treatment in patients with recalcitrant nasal polyposis and mild asthma: a multicenter retrospective study. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(4):516-524.
- 3.- Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol.* 2008;22(2):197-203.
- 4.- Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope.* 2008;118(7):1282-1286.
- 5.- Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis, and asthma: novel understanding of the role of IgE "above atopy". *J Intern Med.* 2012;272(2):133-143.
- 6.- Bachert C, van Steen K, Zhang N et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):376-381.
- 7.- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):607-614.
- 8.- Browne JP, Hopkins C, Slack R et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(2):297-302.
- 9.- Sayers I, Sampson AP, Ye S, Holgate ST. Promoter polymorphism influences the effect of dexamethasone on transcriptional activation of the LTC4 synthase gene. *EJHG.* 2003;11(8):619-622.
- 10.- Carpagnano GE, Resta O, Gelardi M et al. Exhaled inflammatory markers in aspirin-induced asthma syndrome. *Am J Rhinol.* 2007;21(5):542-547.

- 11.- Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(3-4):163-177.
- 12.- Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM et al. Aspirin triggers anti-inflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(42):15178-15183.
- 13.- Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):1-6.
- 14.- Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+, and CD8+ T cells. *Am J Rhinol*. 2006;20(5):534-539.
- 15.- Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47(2):172-180.
- 16.- Dalziel K, Stein K, Round A et al. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: a systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol*. 2006;20(5):506-519.
- 17.- Dufour X, Bedier A, Ferrie JC et al. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: long-term results, a 65-case study. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1982-1987.
- 18.- Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(5):e146-157.
- 19.- Fuentes-Beltrán A, Montes-Vizuet R, Valencia-Maqueda E et al. Chemokine CC-ligand 5 production and eosinophil activation into the upper airways of aspirin-sensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):491-499.
- 20.- García Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:273752.
- 21.- Global Initiative for Asthma (GINA). GINA report: global strategy for asthma management and prevention. 2020. Tomado de <<https://ginas-asthma.org/reports/>>, consultado el 26 de diciembre de 2022.
- 22.- Hopkins C, Slack R, Lund V et al. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2459-2465.
- 23.- Jankowski R, Pigret D, Decroocq F. Comparison of functional results after ethmoidectomy and nasalization for diffuse and severe nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 1997;117(4):601-608.
- 24.- Jankowski R, Goetz R, Moneret Vautrin DA et al. [Insufficiency of ethmoidectomy in the treatment of nasal polyposis]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1991;108(5):298-306.
- 25.- Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT, Gallet P. Updating nasalization: from concept to technique and results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(5):327-334.
- 26.- Jankowski R. The evo-devo origin of the nose, anterior skull base and midface. Springer, 2013.
- 27.- Jerschow E, White AA. Aspirin therapy in AERD: "one size" might not fit all. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3575-3576.
- 28.- Jiménez Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucocoeles, nasal polyposis and nasalisation. *Rhinology*. 2004;42(4):219-224.
- 29.- Jimenez Chobillon MA, Martínez Castillo FA, Valdés Hernández E, Cristerna Sánchez L. Refinement of the nasalisation technique for nasal poliposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(4):237-241.
- 30.- Johansson L, Brämerson A, Holmberg K et al. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(1):77-81.
- 31.- Kim YJ, Lim KH, Kim MY et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):156-162.
- 32.- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S et al. Diagnosis and management on NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.
- 33.- Kipczyk M, Kurmanowska Z, Kupry-Lipiska I et al. Mediators of inflammation in nasal lavage from aspirin intolerant patients after aspirin challenge. *Respir Med*. 2010;104(10):1404-1409.
- 34.- Laidlaw TM, Mullol J, Fan C et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462-2465.
- 35.- Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):157-164.
- 36.- Marcioni D, Alicandri-Ciuffelli M, Mattioli F et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(9):1019-1026.
- 37.- Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(10):1557-1561.
- 38.- Mascia K, Haselkorn, Deniz YM et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe of difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):970-975.
- 39.- Menzies D, Nair A, Meldrum KT et al. Effect of aspirin on airway inflammation and pulmonary function in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1184-1189.
- 40.- Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy*. 2015;70(7):828-835.
- 41.- Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis, and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(2):163-176.
- 42.- Mullol J, Obando A, Pujols L, Albid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(4):657-668.
- 43.- Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem*. 2013;46(7-8):566-578.
- 44.- Okushi T, Mori E, Nakayama T et al. Impacto f residual ethmoid cells on postoperative course after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(5):484-489.
- 45.- Shrestha Palikhe N, Kum SH, Kim JH et al. Role of toll-like receptor 3 variants in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):123-127.
- 46.- Park BL, Kim TH, Kim JH et al. Genome-wide association study of aspirin-exacerbated respiratory disease in a Korean population. *Hum Genet*. 2013;132(3):313-321.

- 47.- Patriarca G, Romano A, Schiavino D et al. ASA disease: the clinical relationship of nasal polyposis to ASA intolerance. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(1):16-19.
- 48.- Patou J, Gevaert P, Van Zele T et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):110-115.
- 49.- Pérez-novo CA, Kowalski ML, Kuna P et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;133(3):255-260.
- 50.- Prieto Setién JM. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? (Primera parte). *Cient Dent.* 2007;4(3):29-38.
- 51.- Quinn GA, Cole AM. Suppression of innate immunity by a nasal carriage strain of Staphylococcus aureus increases its colonization on nasal epithelium. *Immunology.* 2007;122(1):80-89.
- 51.- Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):676-81.e1.
- 52.- Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respir Med.* 2018;135:62-75.
- 53.- Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review. *JAMA.* 2015;314(9):926-939.
- 54.- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet.* 1997;350(9091):1599-1600.
- 55.- Shin SH, Lee SH, Jeong HS, Kita H. The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope.* 2003;113(8):1374-1377.
- 56.- Kinsella JB, Calhoun KH, Bradfield JJ et al. Complications of endoscopic sinus surgery in a residence training program. *Laryngoscope.* 1995;105(10):1029-1032.
- 57.- Sousa AR, Lams BE, Pfister R et al. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1384-1389.
- 58.- Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1989;22(4):749-758.
- 59.- Stevenson DD, Mathison DA, Tan EM, Vaughan JH. Provoking factors in bronchial asthma. *Arch Intern Med.* 1975;135(6):777-783.
- 60.- Stevenson DD, Zuraw BL. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2003;24:169-187.
- 61.- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):913-921.
- 62.- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000;16(3):432-436.
- 63.- Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy.* 1987;59(5Pt2):113-118.
- 64.- Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(8):1270-1275.
- 65.- Tan BK, Li QZ, Suh L et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1198.1206.e1.
- 66.- Yoo HS, Shin YS, Liu JN, Kim MA, Park HS. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(4):340-345.
- 67.- Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(1):83-94.
- 68.- Weber RW, Hoffman M, Raine Jr DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64(1):32-37.
- 69.- White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1060-1070.
- 70.- Wos M, Sanak M, Soja J et al. The presence of rinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1082-1089.

Asma ocupacional

Martín Bedolla Barajas,
Jaime Morales Romero

Introducción

Se distinguen dos formas de asma relacionada con el trabajo (ART): el asma ocupacional (AO) *per se* y el asma exacerbada por el trabajo (AET). La primera se manifiesta por primera vez en ausencia de una historia personal de asma, con síntomas claramente asociados con la exposición a sustancias sensibilizadoras (mediadas o no por inmunoglobulina E [IgE]) o con agentes irritantes presentes en el ambiente laboral en una o más ocasiones. La segunda se refiere al agravamiento de un cuadro de asma preexistente debido a un nuevo puesto laboral. En ambas la constante es la misma: la exposición a un agente desencadenante en el lugar de trabajo (**Figura 1**).

El ART disminuye la capacidad laboral del individuo, reduce la fuerza de trabajo, fomenta la pérdida de días laborales, conlleva a la necesidad de cambiar de empleo o de adecuar las funciones desempeñadas por las personas afectadas e induce altos costos directos por atención de la enfermedad o indirectos por pérdida de productividad. Estos costos no solamente afectan al trabajador, sino que se transfieren a sus familias y a la sociedad en su conjunto.¹

Es probable que en los países en vías de desarrollo haya una mayor exposición a los factores desencadenantes del AO que en los países desarrollados; mientras que su incidencia en los países en vías de desarrollo es menor.² A pesar de su importancia, el ART no siempre se registra de manera sistemática, lo que vuelve complejo medir su magnitud y trascendencia. Durante este capítulo describiremos de manera general el panorama epidemiológico del AO, su etiología, principales factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento, además de la dificultad que existe para detectarla y la importancia de conocer sus efectos en la salud pública.

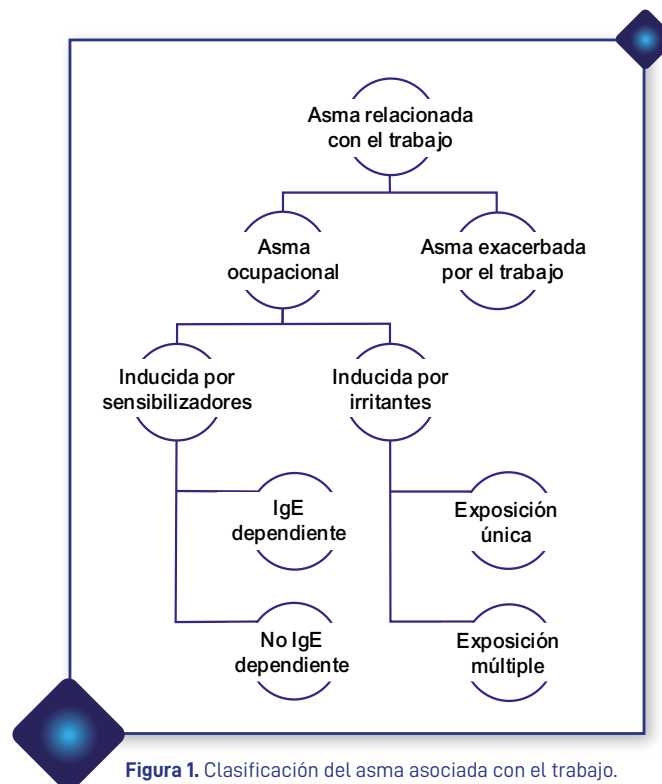


Figura 1. Clasificación del asma asociada con el trabajo.
Fuente: modificado de Moscato et al., 2012.⁴³

Epidemiología

El ART se encuentra entre las enfermedades respiratorias laborales más frecuentes. Su prevalencia en poblaciones de pacientes con asma depende, en gran medida, de la susceptibilidad del individuo, así como del tipo de actividad laboral, las características fisicoquímicas del agente que produce la sensibilización o irritación y el grado de exposición a este en el lugar de trabajo.

De acuerdo con la actividad laboral, la frecuencia del ART en los panaderos está entre las más altas, 16% para el AO y 40% para el AET;³ en cambio, en los agricultores es del 2.3% y 5.7%, respectivamente.⁴ Otros grupos vulnerables son los trabajadores de la industria de los detergentes y los productos de limpieza, donde la frecuencia del AO puede llegar a ser hasta del 35%;⁵ por su parte, 6% de los trabajadores profesionales de limpieza de hospitales⁶ y 4.3% de los trabajadores de la industria textil del algodón padecen AET.⁷ En aquellas condiciones en las que no se precisa el tipo de actividad laboral, la prevalencia de AO y AET puede llegar a ser de 7.2% y 40.8%, respectivamente.⁸ Notoriamente, hasta 43% de los trabajadores usuarios de pesticidas perciben que su asma empeora en su lugar del trabajo.⁹

Factores de riesgo

Los trabajadores que están expuestos a diferentes sensibilizadores propios de su entorno laboral no siempre desarrollan ART. Diversos factores han sido relacionados con el riesgo de presentarla; uno de los más

estudiados es la atopia, ya que la historia personal de rinitis alérgica incrementa hasta en cuatro veces el riesgo de AET, mientras que la historia familiar de enfermedad alérgica incrementa hasta 10 veces la probabilidad de presentar AO. Los años de antigüedad en el trabajo y el número de horas exposición al agente sensibilizador son otras dos condiciones que facilitan la expresión del AO.⁷

Un modelo particular de asociación entre la los factores genéticos y el AO es el producido por la exposición a diisocianatos en portadores de variantes en genes de adhesión celular como se ha observado para *CTNNA3* (rs10762058 GG, rs7088181 GG, rs4378283)¹⁰ que favorecen el desarrollo de AO; por el contrario, el Complejo Principal de Histocompatibilidad (HLA-DR1) disminuye el riesgo.¹¹ Algunos estudios señalan que las mujeres presentan un mayor riesgo que los hombres para desarrollar ART; sin embargo, tal parece que esta observación aplica para el asma en general y no para el AO.⁶

Etiología del asma ocupacional

Aproximadamente, 542 agentes naturales y sintéticos han sido relacionados con el AO, y cada año se identifican aún más en distintos campos laborales. De acuerdo con su estructura química, los agentes causales pueden ser clasificados por su peso molecular en agentes de alto peso molecular (APM, ≥ 5 kDa) y agentes de bajo peso molecular (BPM, < 5 kDa). Entre los primeros están agentes derivados de productos de origen vegetal, como harinas o granos, productos derivados del látex y enzimas, entre otros (**Figura 2a**); cuya característica es dar pie a una respuesta inmunológica mediada por IgE; en los segundos, los agentes actuarán como haptenos, en este grupo destacan los anhídridos, los persulfatos y diferentes metales (**Figura 2b**).¹²

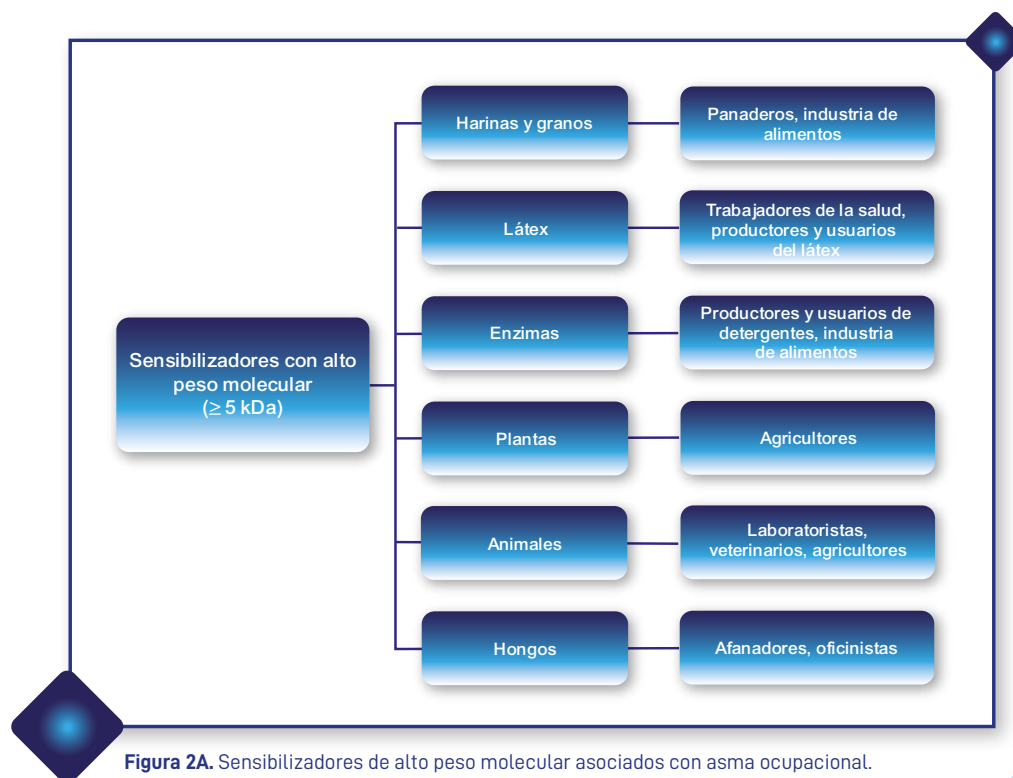


Figura 2A. Sensibilizadores de alto peso molecular asociados con asma ocupacional. Fuente: modificado de Roio et al., 2021.¹²

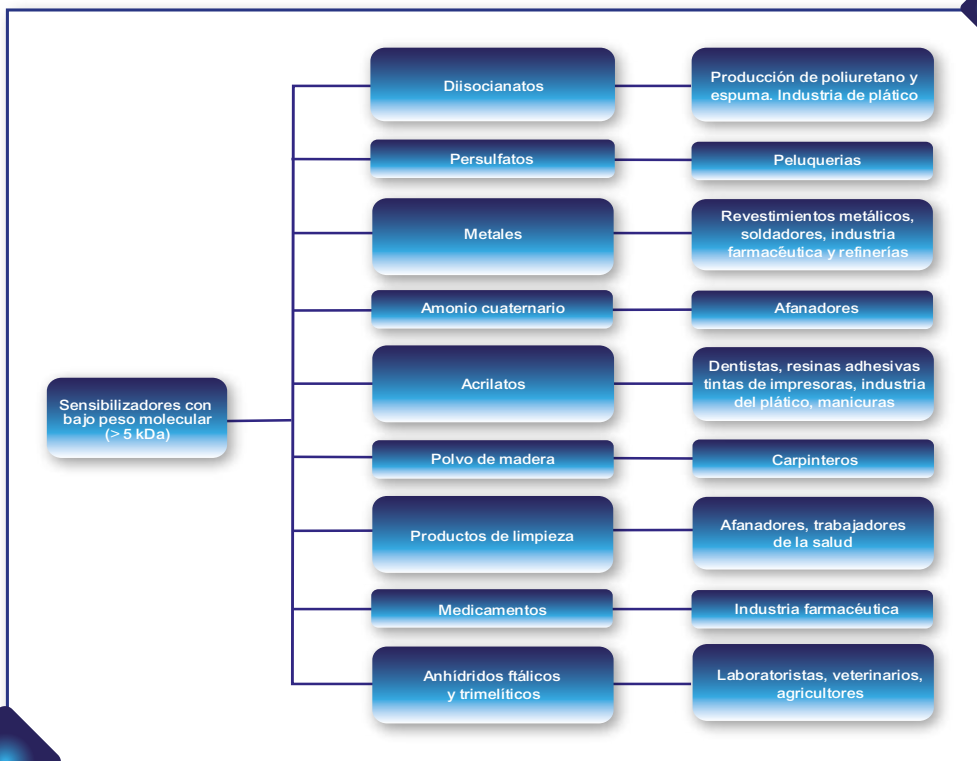


Figura 2B. Sensibilizadores de bajo peso molecular asociados con asma ocupacional.
Fuente: Roio et al., 2021.¹²

Los diisocianatos son un grupo de agentes de bajo peso molecular capaces de producir asma; sin embargo, hasta el momento no se ha identificado un mecanismo mediado por IgE que explique el mecanismo de sensibilización. En un modelo murino se observó que los ratones expuestos a 2,4-diisocianato de tolueno expresaban mayor cantidad de células caliciformes de las vías respiratorias, eosinófilos, células T CD4+ y células linfoides innatas.¹³

Diagnóstico del asma ocupacional

Como se ha mencionado en capítulos previos, el asma es una enfermedad respiratoria crónica, heterogénea y caracterizada por la existencia de inflamación y obstrucción reversible de la vía aérea. Son precisamente los síntomas asociados con la obstrucción de la vía aérea (tos, dificultad respiratoria, opresión torácica y sibilancias) los que orientan el diagnóstico clínico. En el caso del ART, además de los síntomas, habrá que considerar dos aspectos importantes: el inicio tardío de asma durante el trabajo (AO) o el empeoramiento de los síntomas durante la jornada laboral (AET). Establecer el diagnóstico de AO requiere de una detallada historia clínica y ocupacional, además de pruebas de función respiratoria y otros exámenes encaminados a identificar el posible agente sensibilizador (**Figura 3**). Las recomendaciones hechas en su momento por el American College of Chest Physicians en 1995,¹⁴ continúan siendo de utilidad (**Tabla 1**).

Al elaborar la historia ocupacional para establecer el diagnóstico de AO es imprescindible cuestionar a los pacientes acerca de la presencia de síntomas de asma en el lugar de trabajo, así como sobre la mejoría de

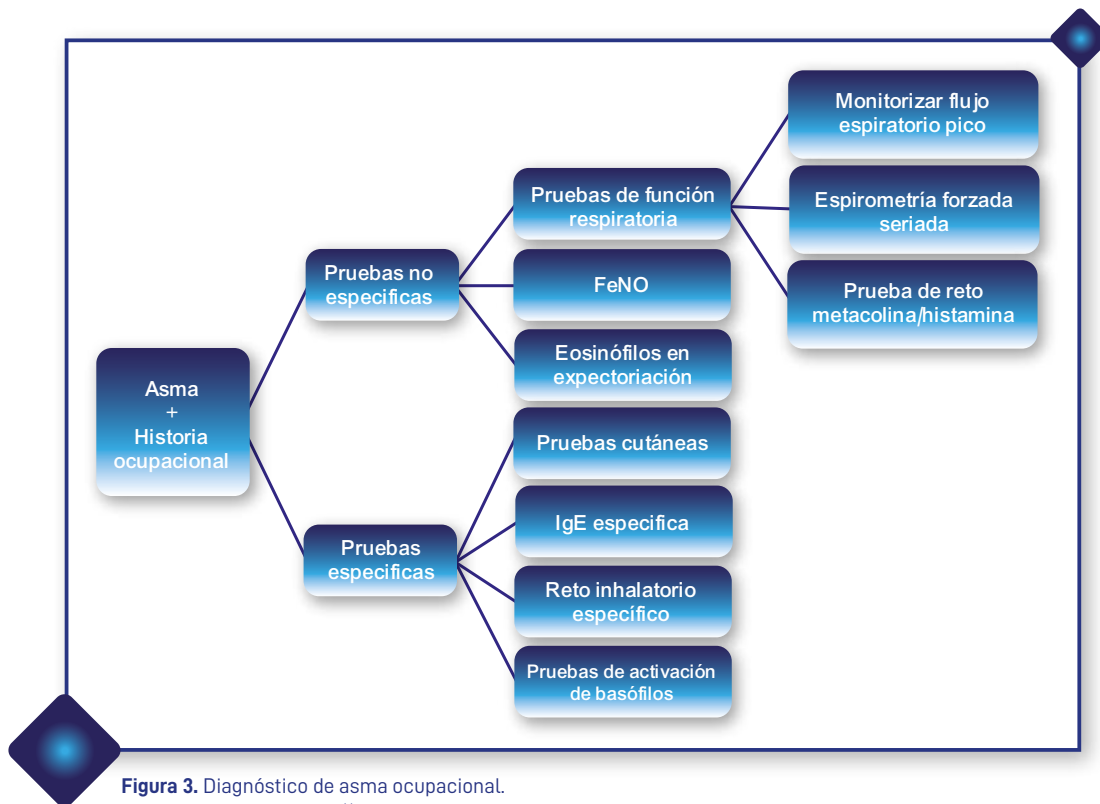


Figura 3. Diagnóstico de asma ocupacional.
Fuente: Tiotiu et al., 2020.⁴⁴

Tabla 1. Definición de asma ocupacional y asma exacerbada en el trabajo

Asma ocupacional (AO)	Asma exacerbada en el trabajo (AET)	Asma
1. Inicio de los síntomas después de incorporarse al puesto de trabajo* 2. Asociación entre los síntomas del asma y el trabajo* 3. Exposición en el lugar de trabajo a un agente o proceso conocido que da lugar a AO 4. Mejora significativa en el FEV1 o en el flujo espiratorio pico. 5. Cambios significativos asociados con el trabajo en la capacidad de respuesta inespecífica de las vías respiratorias. 6. Respuesta positiva a pruebas específicas de provocación por inhalación a un agente al que el paciente se exponga en el trabajo 7. Inicio del asma con una asociación clara con una exposición sintomática a un agente irritante en el lugar de trabajo (RADS)	Paciente con asma preexistente que experimenta un incremento de la medicación después de ocupar un nuevo puesto de trabajo, o en caso de nuevas exposiciones en su lugar de trabajo.	Cualquier situación en la que no se cumplan los criterios de AO y AET

*Criterios indispensables, y al menos uno de los criterios 3 a 7. FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

Fuente: modificado de Chan-Yeung, 1995.¹⁴

los síntomas cuando se está fuera de este;¹⁶ igualmente es importante indagar sobre la existencia de agentes que muestren capacidad de producir sensibilización alérgica en el lugar de trabajo.¹⁷ También resulta útil preguntar por la presencia de síntomas compatibles con otras enfermedades alérgicas, como rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis por contacto.^{6,7,18}

A través de la caracterización clínica del paciente es factible determinar si el agente sensibilizador se trata de una molécula de bajo o alto peso molecular (**Figura 4**). La presencia de opresión torácica o expectoración en el trabajo, reacción asmática tardía o exacerbación grave sugieren la participación de un agente de BPM; en cambio, la rinoconjuntivitis concomitante, una reacción asmática temprana y la atopia, entre otros, sugieren un agente de APM.¹⁵



Figura 4. Características clínicas del asma ocupacional de acuerdo con el peso molecular del agente sensibilizador. BPM: bajo peso molecular; APM: alto peso molecular; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. Fuente: modificado de Vandenplas et al., 2019.¹⁵

Pruebas de función respiratoria

La espirometría forzada es útil para identificar la obstrucción al flujo aéreo, sobre todo al momento de establecer el diagnóstico de asma y como un indicador pronóstico; sin embargo, por su practicidad, las mediciones seriadas del flujo espiratorio pico (PEF) resultan de mayor objetividad a la hora de establecer el diagnóstico de AO. Las mediciones del PEF pueden ser realizadas durante el momento de la exposición en el sitio de trabajo, y compararlas cuando el paciente está fuera del trabajo; de manera similar, las pruebas de reto bronquial con histamina o metacolina son una herramienta complementaria para establecer el diagnóstico de AO cuando no existe limitación al flujo aéreo.¹⁹

Medir la inflamación de la vía aérea a través de pruebas como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) o los eosinófilos en expectoración inducida resultan dos técnicas útiles para evaluar pacientes con asma. Al igual que el PEF, las mediciones dentro y fuera del trabajo de la FeNO complementan el diagnóstico de AO.²⁰ Niveles de eosinófilos en expectoración inducida $\geq 3\%$ comparten similitud con lo observado en el asma no

ocupacional, independientemente del agente causal.²¹ Ambas pruebas son más útiles cuando se trata de una molécula de APM como el agente responsable.

Pruebas inmunológicas específicas

Identificar al agente causal en el AO es el primer paso para evitar la reexposición y tratarla correctamente. Existen diferentes pruebas inmunológicas para detectar la presencia de IgE específica de una gran variedad de alérgenos, principalmente cuando son de APM (**Figura 2a**). Tanto las pruebas cutáneas como la detección de IgE específica en sangre son prácticas, pero la escasez de extractos comerciales y la falta de estandarización aún son limitaciones para considerar su uso. La sensibilidad y especificidad de las pruebas en sangre, en el caso de las moléculas de APM, es de 74 y 71%, y cuando son de BPM es 28 y 89%, respectivamente.²²

En la práctica clínica, las pruebas cutáneas pueden hacerse por vía percutánea o intradérmica; las primeras tienen mejor sensibilidad clínica en comparación con las segundas. Las pruebas cutáneas siempre deben ser realizadas por personal calificado e interpretadas por médicos experimentados.²³

Los microarreglos de proteínas son otra metodología que también permite identificar sensibilización alérgica mediada por IgE en pacientes con AO empleado una gama más amplia de alérgenos.²⁴

En el caso de los alérgenos de BPM, como los colorantes reactivos, las sales de platino halogenadas y el anhídrido trimelítico, también pueden realizarse pruebas cutáneas, aunque en menor cantidad que con las moléculas de APM.

La presencia de anticuerpos específicos son un indicador de sensibilización alérgica y no necesariamente indican causalidad; cuando se utilizan en combinación con la historia clínica y la historia ocupacional son suficientes para establecer el diagnóstico de AO.

Recientemente, la prueba de activación de basófilos ha mostrado ser una técnica útil para identificar sensibilización alérgica; sin embargo, su experiencia en el AO es limitada. Hay poca evidencia centrada en las moléculas de BPM, como los polvos de madera, proteínas derivadas de látex, persulfatos, clorhexidina y algunas enzimas, entre otros.²⁵

Finalmente, la prueba de reto inhalatoria específica es considerada el estándar de oro para establecer causalidad entre la exposición al alérgeno y los síntomas de asma. Sin embargo, se requieren instalaciones médicas adecuadas para realizar los estudios, así como de médicos y personal médico con experiencia apropiada para evitar complicaciones agudas que requieran manejo invasivo.²⁶

Tratamiento

Un diagnóstico temprano del AO es el primer paso para el tratamiento, seguido de evitar el contacto con el agente causal y complementarlo con la prescripción de los medicamentos adecuados para controlar los síntomas.

No siempre es posible evitar por completo el contacto con los alérgenos, por lo que los síntomas podrían continuar manifestándose. Un metaanálisis de 26 estudios encontró que, cuando se lograba evitar totalmente la exposición al agente sensibilizador, los síntomas



del asma se ausentaban y mejoraba la función respiratoria en comparación con aquellos pacientes que continuaban exponiéndose al alérgeno; pero cuando sólo era posible una reducción en la exposición, sólo se observó reducción en los síntomas, sin cambios favorables en la espirometría. En aquellos casos en los que no es posible suprimir por completo el contacto con el agente sensibilizador, medidas como ventilar el lugar de trabajo, usar equipo de protección personal o mascarillas e implementar programas de educación ofrecerán una mayor probabilidad de controlar el asma.²⁷

Tratamiento farmacológico

Con respecto al tratamiento con medicamentos, la recomendación es apearse a las guías nacionales o internacionales para el control del asma.

Inmunoterapia

Desde mediados del siglo pasado, la inmunoterapia con alérgenos ha mostrados sus bondades como tratamiento complementario del asma, al ser la única intervención con capacidad de modificar el curso natural de la enfermedad. Abramson y colaboradores analizaron los resultados de 88 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar su eficacia para el tratamiento del asma; entre los hallazgos relevantes destaca su capacidad para reducir los síntomas y la hiperreactividad bronquial.²⁸

Actualmente están disponibles dos vías principales de inmunoterapia: la vía subcutánea y la vía sublingual; ambas con efectos comparables. Dado que en el AO son las moléculas de APM las que tienen mayor posibilidad de producir sensibilización alérgica mediada por IgE, sería en este caso en el que existe mayor probabilidad de utilizar la inmunoterapia con alérgenos. Un ejemplo son los trabajadores con harina de trigo que se vieron beneficiados con este tipo de tratamiento al ver mejorado el control del asma, la inflamación alérgica, la función respiratoria y la calidad de vida tras el uso de inmunoterapia sublingual.²⁹

Medicamentos

Actualmente los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma son una de las opciones terapéuticas de elección. Aproximadamente 10% de los pacientes con asma presentan asma severa, pero puede llegar a 20% dependiendo de la forma de definirla y el área geográfica.³⁰ En el caso del AO, no se conoce el número preciso de pacientes con asma severa asociada al lugar de trabajo, pero dado que muchos de los pacientes con AO inician su padecimiento en etapas tardías de la vida y que la mayoría de ellos tienen sensibilización alérgica mediada por IgE, se convierten en posibles candidatos para recibir esta modalidad de tratamiento. Estudios previos han mostrado que más de 50% de los pacientes con asma severa que reciben tratamiento con biológicos anti-IL5 tienen una respuesta clínica completa.^{31,32}

Carga de la enfermedad por asma ocupacional

Una manera de conocer el impacto de las enfermedades crónicas en la sociedad es midiendo la carga de la enfermedad, cuya metodología fue desarrollada por el Banco Mundial y la Organización Mundial de la Salud en la década de los años noventa del siglo pasado³³ al combinar una serie de indicadores que permiten medir no sólo la incidencia, la mortalidad y la letalidad asociadas con la enfermedad, sino también

la muerte prematura y la discapacidad mediante indicadores estadísticos como los años de vida perdidos por muerte prematura, los años de vida asociados con discapacidad y los años de vida saludable perdidos.³⁴ Otros indicadores del impacto de la enfermedad en la salud pública son el porcentaje del riesgo atribuible en la población, la estimación de los costos directos por atención médica y de los costos indirectos por productividad perdida, que incluye los días laborales no trabajados y los pagos erogados por pensión por invalidez. Desafortunadamente, no existen muchos trabajos publicados que midan la carga que representa el AO. Por ejemplo, en una búsqueda simple no sistemática realizada en PubMed para el presente capítulo, con la estrategia de búsqueda ["work-related asthma" OR "occupational asthma" AND "burden"] se encontró un total de 80 artículos relacionados, de los cuales apenas 26 correspondían a los últimos cinco años, y de estos muy pocos se enfocan en la metodología o indicadores de la carga del AO.

Ante la dificultad de encontrar indicadores específicos en AO se puede hacer una revisión rápida del impacto del asma *per se*. La Organización Mundial de la Salud estima que en los países con ingresos bajos y bajos-medios el asma representa una carga importante en cuanto a mortalidad debido a la dificultad para diagnosticar y tratar la enfermedad. Sin embargo, esta situación parece ser al contrario en México. Si lo comparamos con otros países del continente americano, México se mantuvo en 2019 entre los que presentaron menor carga por años vividos por discapacidad por asma en todas las edades, ubicándose en el quintil número uno; es decir, del 0 al 20 % de todos los países de América, con una tasa de 106.6 años vividos con discapacidad (AVD) producidos por asma por cada cien mil habitantes, tasa por debajo de la de otros países del continente como Guatemala (110 AVD), Canadá (186.2 AVD), Brasil (187.3 AVD), Cuba (271.3 AVD) y Estados Unidos (397.7 AVD) en el mismo año.³⁵

Situación similar se presentó en nuestro país con respecto a los años de vida perdidos (AVP) por asma, en donde en 2019 se acumularon 28.8 AVP por cada cien mil habitantes, superando a Canadá (11.9 AVP), pero quedando apenas por debajo de Brasil (30.9 AVP) y de otros países como Estados Unidos (35.3 AVP) y Cuba (46.1 AVP). En este mismo año, el país con la mayor cantidad de AVP por asma en el continente americano fue Haití (462.5 AVP).³⁵

Estas consideraciones podrían hacer parecer que México se encuentra en una mejor situación en comparación con otros países del continente respecto al asma; sin embargo, la posibilidad de que exista un importante subdiagnóstico y que no todos los casos nuevos de asma se registren de manera eficiente, la magnitud de su impacto podría estar subestimada. Esto también se vería reflejando en el AO.

El subregistro de los casos de AO dificulta la comparación de su frecuencia entre países con diferentes economías, condiciones demográficas o laborales. Un sistema de vigilancia epidemiológica que incluyera su notificación obligatoria ayudaría no sólo a disminuir el subregistro, sino que permitiría identificar tendencias, grupos vulnerables y la carga económica y social de esta enfermedad, principalmente enfocada en trabajadores con alto riesgo de exposición por el tipo de trabajo que desempeñan, sobre todo si cuentan con el antecedente personal de asma en edad temprana.³⁶

Algunos países cuentan con sistemas de vigilancia del AO para medir su incidencia e impacto,³⁷ mientras que otros realizan encuestas para conocer su magnitud.³⁸ En México, una de las limitaciones para establecer un sistema de vigilancia epidemiológica deriva de que no todo el personal de salud tiene el entrenamiento necesario para su detección, por lo que su diagnóstico suele estar principalmente en manos del médico especialista. La identificación del AO mediante el interrogatorio puede ser muy sensible, pero poco específica.³⁶ A pesar de los criterios diagnósticos,³⁶ no existen indicadores estandarizados para comparar su magnitud y trascendencia entre diferentes poblaciones o países.²

En México, la prevalencia de ciertas enfermedades crónicas se mide a través de encuestas con representatividad poblacional, mientras que la incidencia se conoce mediante la notificación obligatoria y sistemática de los casos nuevos de enfermedad; de esto último se encarga la vigilancia epidemiológica, misma estrategia que podría implementarse en AO.

Otra cuestión que limita el registro de la incidencia del AO y la posibilidad de compararla, es el tipo de seguridad social que tiene cada región. Los países desarrollados suelen tener mejores prestaciones de seguridad laboral y, por tanto, coberturas más amplias en cuanto a la atención médica; en este contexto es más probable que la incidencia del AO se registre con mayor frecuencia en los países desarrollados que en los países en donde la seguridad social es pobre o nula, lo que llevaría a que los pacientes afectados no soliciten atención médica hasta que presentan una forma severa e incapacitante de la enfermedad.²

Tabla 2. Categorías de los diagnósticos de asma (casos nuevos) que se reportan mediante el Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica de México, de acuerdo con la Clasificación Internacional de enfermedades (décima revisión)

Código	Categoría / subcategoría	Enfermedades o condiciones incluidas	Condiciones excluidas (código CIE-10)
J45	Asma*		Asma aguda grave (J46) Asma crónica obstructiva (J44.-) Asma eosinofílica (J82) Bronquitis crónica asmática obstructiva (J44.-) Enfermedades del pulmón debidas a agentes externos (J60-J70) Estado asmático (J46)
J45.0	Asma predominantemente alérgica	Asma alérgica extrínseca Asma atópica Bronquitis alérgica SAI Rinitis alérgica con asma	
J45.1	Asma no alérgica	Asma idiosincrásica Asma intrínseca no alérgica	
J45.8	Asma mixta	Combinación de condiciones enumeradas en J45.0 y J45.1	
J45.9	Asma no especificada	Asma de aparición tardía Bronquitis asmática SAI	
J46	Estado asmático*	Asma aguda grave	

*Únicas categorías que se registran en el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición; SAI: sine alter indicatio (sin otra indicación).

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Décima revisión, 2008.³⁹

En nuestro país, una parte importante de la población aún no cuenta con seguridad social, mientras que el resto recibe una seguridad social fragmentada con problemas de cobertura y financiamiento.⁴¹ Esta situación también contribuiría al subregistro, no sólo de los casos de AO, sino también de asma no especificada, lo que explicaría en parte por qué México es de los países con las tasas más bajas de años vividos con discapacidad asociada con el asma en el continente americano.³⁵

En México, el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) forma parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), pero no incluye al "AO" en sus instrumentos de recolección de información, por lo que la medición de la incidencia del asma en México se limita al registro de las categorías J45 (asma) y J46 (estado asmático) sin mayor especificación, según se define en la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (**Tabla 2**). De hecho, la propia CIE-10 tampoco incluye la categoría del AO.³⁹

Recientemente se implementó la revisión número 11 de esta clasificación (CEI-11), que la Organización Mundial de la Salud puso en vigencia a partir de enero de 2022. Aunque aún no se encuentra completamente implementada, esta nueva revisión, además de actualizada, pretende ser más amplia, incluyente y de fácil acceso en cualquier lenguaje o cultura. En esta revisión es posible encontrar los términos "asma exacerbada por el trabajo" y "asma alérgica laboral" como parte de la categoría "asma alérgica" (código CA23.0) sin adjudicarle un código específico.⁴⁰

El contar con un adecuado sistema de vigilancia epidemiológica permitiría proteger a los trabajadores a través de la identificación, retiro temprano o modificación del ámbito laboral, además del pago de compensaciones laborales. En los países en donde es obligatorio el pago de una compensación por exposición profesional, es más factible un sistema de vigilancia del AO debido a su carácter de obligatoriedad. En un estudio realizado en Washington, Estados Unidos, se analizó la tendencia de 2002 a 2016 en la incidencia de los reclamos de pago por compensación en trabajadores con ART, contabilizando 1,836 casos nuevos de ART, de los cuales, 58% correspondió a mujeres, con una edad media de 42 años, aunque sólo 56% fue aceptados para el pago de una compensación,³⁷ cifras que ponen de manifiesto la necesidad de la vigilancia epidemiológica para disminuir la discapacidad y costos generados por esta entidad.

Conclusiones

El diagnóstico de AO está basado en la historia clínica y la historia laboral; ambas deben acompañarse de pruebas encaminadas a identificar el agente causal y pruebas de función respiratoria para determinar el nivel de gravedad y el pronóstico. La detección temprana del AO, así como la evitación del agente causal está relacionado con un mejor pronóstico. Finalmente, hacer énfasis en la carga de la enfermedad, la cual se ve reflejada en la reducción de la productividad, desempleo o cambio de empleo, y los costos directos e indirectos en el tratamiento.

Fuentes consultadas

- 1.- Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(4):689-697.
- 2.- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of public health impact of work-related asthma. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:22.
- 3.- Ade S, Adjobimey M, Agodokpessi G et al. Asthma symptoms in Bakeries at Parakou, Benin. *Pulm Med.* 2020;2020:3767382.
- 4.- Stoleski S, Minov J, Karadzinska-Bislumovska J et al. Work-related Asthma in Crop Farmers. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(E):528-37.

- 
- 5.- Ahmed AS, Ibrahim DA, Hassan TH, Abd-El-Azem WG. Prevalence and predictors of occupational asthma among workers in detergent and cleaning products industry and its impact on quality of life in El Asher Men Ramadan, Egypt. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(23):33901-33908.
 - 6.- Ecin SM, Sandal A, Cetintepe SP et al. Prevalence and risk factors of work-related asthma in hospital cleaning workers. *Turk Thorac J.* 2022;23(3):203-209.
 - 7.- Ha TTT, Hanh BM, Van Son N et al. The cotton dust-related allergic asthma: prevalence and associated factors among textile workers in Nam Dinh Province, Vietnam. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18).
 - 8.- Talini D, Ciberti A, Bartoli D et al. Work-related asthma in a sample of subjects with established asthma. *Respir Med.* 2017;130:85-91.
 - 9.- Fishwick D, Harding AH, Chen Y et al. Asthma in pesticide users: an update from the Great Britain Prospective Investigation of Pesticide Applicators' Health (PIPAH) cohort study. *Occup Environ Med.* 2022;79(6):380-387.
 - 10.- Kim SH, Cho BY, Park CS et al. Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):203-212.
 - 11.- Word LJ, McAden EP, Poole C, Nylander-French LA. The genetics of occupational asthma development among workers exposed to diisocyanates: a systematic literature review with meta-analysis. *Front Genet.* 2022;13:944197.
 - 12.- Roio LCD, Mizutani RF, Pinto RC, Terra-Filho M, Santos UP. Work-related asthma. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20200577.
 - 13.- Blomme EE, Provoost S, Bazzan E et al. Innate lymphoid cells in isocyanate-induced asthma: role of microRNA-155. *Eur Respir J.* 2020;56(3):1901289.
 - 14.- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest.* 1995;108(4):1084-1117.
 - 15.- Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019;74(2):261-272.
 - 16.- Huntley CC, Burge PS, Moore VC et al. Occupational asthma in office workers. *Occup Med (Lond).* 2022;72(6):411-414.
 - 17.- Lucas D, Robin C, Vongmany N et al. Main causal agents of occupational asthma in France, reported to the National Network for Occupational Disease Vigilance and Prevention (RNV3P) 2001-2018. *Ann Work Expo Health.* 2022.
 - 18.- Tsui HC, Ronsmans S, Hoet PHM et al. Occupational asthma caused by low-molecular-weight chemicals associated with contact dermatitis: a retrospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):2346-2354.e4.
 - 19.- Poussel M, Thaon I, Penven E, Tiotiu AI. Pulmonary function testing in work-related asthma: an overview from spirometry to specific inhalation challenge. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5).
 - 20.- Van Kampen V, Bruning T, Merget R. Serial fractional exhaled nitric oxide measurements off and at work in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Ind Med.* 2019;62(8):663-671.
 - 21.- Miguères N, Vandenplas O, Walusiak-Skorupa J et al. Sputum inflammatory patterns are associated with distinct clinical characteristics in subjects with occupational asthma independently from the causal agent. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022:0.
 - 22.- Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2019;76(4):269-278.
 - 23.- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080.
 - 24.- D'Ovidio MC, Wirz A, Zennaro D et al. Biological occupational allergy: protein microarray for the study of laboratory animal allergy (LAA). *AIMS Public Health.* 2018;5(4):352-65.
 - 25.- Vera-Berrios RN, Feary J, Cullinan P. Basophil activation testing in occupational respiratory allergy to low molecular weight compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(2):92-97.
 - 26.- Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1573-1587.
 - 27.- Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD006308.
 - 28.- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186.
 - 29.- Dubini M, Marraccini P, Brass DM, Patrini L, Riboldi L. Occupational asthma, and rhinitis due to wheat flour: sublingual specific immunotherapy treatment. *Med Lav.* 2020;111(3):203-209.
 - 30.- Melero Moreno C, Almonacid Sanchez C, Banas Conejero D et al. Understanding severe asthma through small and Big Data in Spanish hospitals - PAGE Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022:0.
 - 31.- Soendergaard MB, Hansen S, Bjerrum AS et al. Complete response to anti-interleukin-5 biologics in a real-life setting: results from the nationwide Danish Severe Asthma Register. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00238-2022.
 - 32.- Solidoro P, Nicola S, Ridolfi I et al. Biologics in severe eosinophilic asthma: three-year follow-up in a SANI Single Center. *Biomedicines.* 2022;10(2):200.
 - 33.- Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. *Rev Hisp Cienc Salud.* 2015;1(2):107-16.
 - 34.- Lozano R, Gomez-Dantes H, Garrido-Latorre F et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Publica Mex.* 2013;55(6):580-594.
 - 35.- Organización Panamericana de la Salud (OPS). La carga de las enfermedades respiratorias crónicas en la Región de las Américas, 2000-2019 Washington, DC: OPS, 2021. Tomado de <[https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-respiratorias-cronicas#:~:text=En%20la%20Regi%C3%B3n%20de%20las%20Am%C3%A9ricas%20en%20el%202019%2C%20las,50%25\)%20defunciones%20en%20mujeres](https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-respiratorias-cronicas#:~:text=En%20la%20Regi%C3%B3n%20de%20las%20Am%C3%A9ricas%20en%20el%202019%2C%20las,50%25)%20defunciones%20en%20mujeres)>, consultado el 12 de enero de 2023.
 - 36.- Rico-Rosillo MG, Cambray-Gutiérrez JC, Vega-Robledo GB. Asma ocupacional. *Rev Aler Mex.* 2015;62(1):48-59.
 - 37.- LaSee CR, Reeb-Whitaker CK. Work-related asthma surveillance in Washington State: time trends, industry rates, and workers' compensation costs, 2002-2016. *J Asthma.* 2020;57(4):421-430.
 - 38.- Bradshaw L, Sumner J, Delic J, Henneberger P, Fishwick D. Work aggravated asthma in Great Britain: a cross-sectional postal survey. *Prim Health Care Res Dev.* 2018;19(6):561-9.
 - 39.- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima revisión. Washington, DC: OPS, 2008.
 - 40.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.a revisión: OMS, 2022. Tomado de <<https://icd.who.int/es>>, consultado el 12 de enero de 2023.

- 41.- Soria JM, Ruiz GC. La reforma de la seguridad social en México frente a los desequilibrios del mercado de trabajo. *Economía Informa*. 2016;397:89-104.
- 42.- Moscato G, Pala G, Barnig C et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy*. 2012;67(4):491-501.
- 43.- Tiotiu AI, Novakova S, Labor M et al. Progress in occupational asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12).

Ejercicio y asma

Alejandra Macías Weinmann,
Natalie Acuña Ortega,
Rosa Ivett Guzmán Avilán

Introducción

Desde la antigüedad se ha conocido el asma; el médico griego Hipócrates (siglo V a.C.) la describió más como un síntoma respiratorio, que como una enfermedad.¹ En el siglo I d.C., Areteo de Capadocia la relacionó con el ejercicio: "Si al correr, hacer ejercicios atléticos o cualquier otro trabajo, la respiración se hace difícil, esto es asma". Ya en el siglo XX, en la década de 1960, se acuñó el término de broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE), al encontrarse disminución en los valores del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) en pacientes con asma durante y después de realizar ejercicio, valores que volvían a la normalidad 15 a 20 minutos después.²

El ejercicio es un desencadenante no alérgico bien conocido del asma, que impacta principalmente en la infancia y la adolescencia, aunque puede presentarse en cualquier momento de la vida y convertirse en un factor que disminuya la calidad de vida del paciente con asma al restringir su actividad física. En ocasiones, el BIE puede pasar desapercibido, por lo que de manera intencional se debe preguntar sobre datos de hiperreactividad de la vía aérea como tos, dificultad respiratoria o sibilancias durante el ejercicio, esfuerzos físicos como la risa intensa o durante el llanto, e incluso al exponerse al humo de tabaco. Muchos pacientes con asma limitan su actividad física para no desencadenar los síntomas, que es un factor de riesgo para presentar obesidad y esto, a su vez, puede incrementar la gravedad de la enfermedad.³

De manera interesante, el ejercicio tiene una relación ecléctica con el asma. Como se mencionó de forma previa, es un desencadenante habitual, pero además es de utilidad como antecedente para el diagnóstico y fundamental en el tratamiento integral de los pacientes con asma.

Los deportistas de alto rendimiento representan un grupo de atención especial, por las repercusiones que el asma puede tener en su desempeño y por las precauciones que deben tomar para evitar sanciones por uso de sustancias "ilícitas" (dopaje) que, en realidad, corresponden al tratamiento del asma.

Broncoconstricción inducida por ejercicio

El estrechamiento transitorio de las vías aéreas inferiores en asociación con el ejercicio es conocido como BIE.⁴ Aunque ocurre con más frecuencia en pacientes con asma, también puede presentarse en sujetos sanos, identificándose dos subtipos: BIE con asma y BIE sin asma. No se ha establecido un mecanismo fisiopatológico específico, pero se considera que la pérdida de agua por evaporación en la superficie de la vía aérea durante la exposición al ejercicio produce cambios osmolares y termales que llevan a la broncoconstricción, posiblemente por estimulación del sistema nervioso parasimpático.⁵

En una revisión sistemática y metaanálisis en niños y adolescentes de hasta 18 años se encontró una prevalencia general de BIE de 9%; en niños y adolescentes deportistas de 15%, y en niños y adolescentes con asma de 46%.⁶ La obesidad y la gravedad del asma son factores de riesgo para presentar BIE (OR: 2.86, IC 95% 1.00-8.14; p=0.05 y OR: 2.95, IC 95% 1.36-6.42; p=0.006, respectivamente).⁷ En la Cohorte Pediátrica Suiza de la Vía Aérea (SPAC) con respecto a la presencia de BIE se llegó a un diagnóstico final de asma en 54% de

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

Respiratorios	Enfermedad pulmonar restrictiva Enfermedad pulmonar obstructiva diferente al asma (bronquitis crónica, enfisema) Disfunción de cuerdas vocales Respiración disfuncional torácica o extratorácica Parálisis diafragmática Laringomalacia inducida por ejercicio Estridor laríngeo inducido por ejercicio
Cardiovasculares	Enfermedad cardiovascular, como enfermedad vascular periférica
Sistémicos	Anafilaxia inducida por ejercicio Falta de aptitud física Obesidad Deficiencias de enzimas mitocondriales
Hematológicos	Anemia
Gastrointestinales	Enfermedad por reflujo gastroesofágico por esfuerzo
Musculoesqueléticos	Defectos óseos
Psicológicos	Ansiedad Trastorno conversivo

Fuente: elaborado con información de Greiwe et al., 2020;⁵ Pedersen et al., 2021;⁸ Atchley et al., 2020¹⁰ y Zeiger et al., 2020.¹¹

los pacientes, respiración disfuncional extratorácica y torácica en 16% y 10%, respectivamente y asma con respiración disfuncional en 11%, además de otros diagnósticos.⁸

El diagnóstico es clínico, soportado con diversas pruebas como espirometría y oscilometría de impulso, hiperpnea voluntaria eucápnica y retos directos e indirectos. Los retos directos utilizan sustancias que provocan broncoconstricción (metacolina o histamina) y los retos indirectos incluyen provocación con ejercicio, aerosoles hiperosmolares (manitol o solución salina hiperosmolar) (Tabla 1).⁹

En el tratamiento del BIE no se recomienda el uso rutinario de agonistas beta 2 de acción rápida (SABA) antes de realizar ejercicio; su uso, incluso una vez por semana, aumenta el riesgo de presentar BIE. En pacientes con asma leve, las dosis bajas de esteroide inhalado en combinación con formoterol antes del ejercicio disminuyen el riesgo de BIE, junto con el calentamiento y el entrenamiento regular.³

Deportistas de alto rendimiento

Durante el ejercicio intenso y prolongado, el deportista se expone a estresores ambientales (como alérgenos, contaminación ambiental, aire seco/frío) en mayor cantidad que los no deportistas debido a la ventilación por minuto elevada, además de los mecanismos ya descritos del BIE.¹⁰

La prevalencia de BIE en atletas que no tienen asma depende de la intensidad y la duración del ejercicio, así como de la exposición a irritantes ambientales; especialmente el hockey sobre hielo, el esquí de fondo, el patinaje, el ciclismo, el ciclismo de montaña, la natación, el remo, el atletismo y los atletas de campo,¹¹ con una prevalencia que varía de 3.7 a 54.8%, según la metodología utilizada y también de acuerdo con la estación (deportes de invierno 21.9% vs. deportes de verano 16.7%).¹²

El síntoma más comúnmente reportado por los deportistas con BIE es la tos. Habitualmente, los síntomas inician después de cinco a ocho minutos continuos de ejercicio de alta intensidad, y la reducción en la función pulmonar se observa de dos a 10 minutos después. Se considera que una duración del esfuerzo físico <5-8 minutos tiene un riesgo bajo de presentar BIE y un riesgo alto para un esfuerzo >5-8 minutos y/o con exposición al aire seco/frío. Los síntomas no difieren, por lo general, de los que presenta un paciente con asma y alcanzan su máxima intensidad a los 15 minutos, suelen desaparecer espontáneamente después de 30 a 60 minutos, y puede presentarse un periodo refractario en las siguientes dos a cuatro horas, lapso durante el cual, a pesar de realizar un esfuerzo físico, no se presentan los síntomas.¹³

La Organización Mundial Antidopaje (WADA), en conjunto con el Comité Olímpico Internacional establecen los lineamientos para el diagnóstico y el tratamiento de deportistas asmáticos de alto rendimiento para evitar sanciones por dopaje. De acuerdo con el Estándar Internacional para Autorización de Uso Terapéutico (AUT), el expediente médico requerido para respaldar una solicitud de AUT en el caso de un atleta con asma o cualquiera de sus variantes clínicas debe incluir:

- Historia médica y examen clínico completos.
- Espirometría con curva de volumen de flujo.
- En caso de obstrucción de las vías respiratorias, se realizará la prueba de reversibilidad con un beta agonista de acción rápida inhalado.
- En caso de no demostrar obstrucción reversible de las vías respiratorias, se requiere una prueba de provocación bronquial.
- Nombre completo, especialidad y datos de contacto del médico examinador.
- Si el atleta vuelve a solicitar una AUT que venció, la solicitud debe incluir los documentos que confirman el diagnóstico inicial, así como los informes y las pruebas de función pulmonar de la visita de seguimiento regular del asma.¹⁴

Tabla 2. Dosis inhaladas de beta agonistas permitidas para deportistas

Beta agonista	Dosis diaria máxima	Hallazgo analítico adverso
Salbutamol	1,600 mcg (o 600 mcg c/8 horas)	>1,000 ng/ml en orina
Salmeterol	200 mcg	
Formoterol	54 mcg	>40 ng/ml en orina
Vilanterol	25 mcg	

Fuente: TUE Physician Guidelines© WADA World Anti-Doping Program. TUE Physician Guidelines – Asthma – version 9.0, noviembre 2021.¹⁴

Liga de acceso al formato de solicitud de una AUT:

https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/lista_de_comprobacion_para_la_solicitud_de_una_aut_asma_diciembre_2021.pdf

El Comité Olímpico Internacional acepta todas las pruebas que se realizan en no deportistas, excepto la de reto con monofosfato de adenosina que tiene alta analogía con el 5-aminoimidazol-4-carboxamida, sustancia prohibida.¹⁰ En ocasiones, las pruebas pueden no ser capaces de reproducir el mecanismo que induce el BIE en los deportistas, como el aire frío y seco al que se exponen los deportistas de deportes invernales o los químicos en las piscinas (pueden variar si son techadas o al aire libre, o las condiciones climáticas).

Un estudio de nadadores con asma menores de 18 años reportó que los niveles de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se elevaron más en comparación con controles sanos. Los autores sugieren el seguimiento con FeNO para identificar a aquellos con asma controlada, ya que los niveles elevados de FeNO indican la posible pérdida de control del asma.¹⁵

En otro estudio se dividieron a los deportistas de acuerdo con su práctica: intramuros, extramuros y nadadores. Además de confirmar que los niveles de FeNO en atletas con BIE diagnosticada fueron más altos, encontraron que los niveles de FeNO se elevaron más en atletas extramuros que en nadadores y menos en deportes intramuros, concluyendo que la inflamación neutrofílica que caracteriza a los nadadores quizá explique por qué no presentan niveles más elevados de FeNO.¹⁶

En deportistas, el tratamiento debe ser de acuerdo con las guías de asma para pacientes en general, y el pilar son los esteroides inhalados, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, los agentes anti-muscarínicos, las cromonas y los biológicos deben ser empleados de acuerdo con su indicación, mientras que el uso de beta agonistas se restringe para tratar exacerbaciones o previo al ejercicio en casos específicos (**Tabla 2**).

El ejercicio como método diagnóstico

El reto con ejercicio incrementa el valor diagnóstico de la espirometría y la oscilometría. Se requiere una disminución de al menos 10 a 15% del FEV1 para el diagnóstico de broncoconstricción inducida por ejercicio. El ejercicio más utilizado para los retos con ejercicio es correr de seis a ocho minutos y una carga de ejercicio que alcance 90-95% de la frecuencia cardíaca máxima.¹⁷ En la página de la Sociedad Americana del Tórax se puede consultar la guía para la realización de la prueba: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed>.

La oscilometría de impulso es un método diagnóstico que puede utilizarse incluso en niños pequeños de 2 a 4 años, en quienes no es posible realizar una espirometría, y puede incluirse en su evaluación el reto con ejercicio.^{18,19}

Es importante identificar desde la edad pediátrica la presencia de BIE, ya que diversos estudios la reportaron como un factor pronóstico para los síntomas del asma y el uso de medicamentos para el asma en la adolescencia, con una sensibilidad de 31-75% y especificidad de 29-68%.²⁰

El ejercicio como estrategia terapéutica

Desde hace más de 30 años, en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica (CRAIC, en Monterrey, México) se realizan actividades encaminadas a la rehabilitación y educación de pacientes con asma (<https://www.facebook.com/profile.php?id=100057538114885>), como cursos a pacientes, familiares, educadores y médicos, con frecuencias semanales y anuales con un enfoque multidisciplinario. Los cursos se imparten a los familiares, mientras los pacientes realizan actividades físicas orientadas a mejorar su capacidad pulmonar y vencer los miedos de realizar deportes. Una vez al año se realiza un campamento para niños y adolescentes con asma con diversas modalidades, desde campamentos diurnos y nocturnos, hasta campamentos de viaje. También hay un intenso involucramiento como anfitriones y participantes en los Juegos Internacionales de Niños y Adolescentes con Asma en conjunto con UNASMA Fundación Internacional de Asma y Alergia (<https://www.facebook.com/unasma/> en Argentina).

Aunque en general se recomiendan tratamientos farmacológicos para el control del asma, las intervenciones en el estilo de vida, como la alimentación y el nivel de actividad física pueden tener gran importancia clínica. Un metaanálisis reportó que las intervenciones de ejercicio físico en pacientes con asma mejoran la función pulmonar y la calidad de vida, en especial los ejercicios que incluyen entrenamiento respiratorio y ejercicio aeróbico.²¹

Kirby y colaboradores encontraron que un programa de rehabilitación pulmonar para pacientes pediátricos con asma ayudó a mejorar la distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos (TM6M), así como el FEV1, la dificultad respiratoria y la calidad de vida.²² En un estudio realizado en el CRAIC, se encontró que la obesidad fue el principal factor de impacto en la distancia recorrida en el TM6M en pacientes pediátricos con asma.²³ Una revisión de Cochrane reportó que actividades como correr, gimnasia, ciclismo, natación, pesas y caminar son bien toleradas por los pacientes con asma.²⁴ Se recomienda que la actividad física aeróbica sea individualizada y supervisada, que tenga una intensidad suficiente para alcanzar 50-75% de la capacidad máxima de oxígeno (VO2 max), con duración de 30-40 minutos, dos a tres veces por semana durante ocho a doce semanas.²⁵ Otra revisión de Cochrane encontró evidencia de certeza moderada de que la rehabilitación pulmonar se asocia probablemente con mejorías clínicas importantes en la capacidad funcional para el ejercicio y la calidad de vida de adultos con asma que cumplen con un programa.²⁶

Las barreras para realizar actividades físicas en los pacientes con asma pueden variar de acuerdo con la edad, las creencias del paciente/familia, profesores, e incluso por criterio de los médicos. Por eso es importante explorar las creencias y preferencias personales, evaluar el apego al tratamiento, trabajar con un equipo multidisciplinario y establecer un programa personalizado y supervisado, así como destacar los beneficios de la participación.²⁷⁻²⁹ Incluso pacientes no obesos con asma presentan mejoría en el control del asma cuando combinan ejercicio y dieta con su tratamiento habitual.³⁰

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, el uso de cubrebocas fue obligatorio, incluso durante las prácticas deportivas. Un estudio que comparó niños con asma vs. controles sanos encontró que uso del cubrebocas no afectó la saturación de oxígeno,³¹ por lo que no hay evidencia que contraindique el uso de cubrebocas en pacientes con asma durante la realización de actividad física, lo que puede reducir la exposición a alérgenos ambientales.

Conclusiones

El BIE es una entidad frecuente y en ocasiones subestimada que puede coexistir en pacientes con asma o ser factor de riesgo para desarrollarlo, por lo que es importante detectarla de forma oportuna.

Incrementar los niveles de actividad física tiene un impacto positivo en los resultados clínicos de BIE y asma, por lo que debemos identificar las barreras que impiden a los pacientes practicar deportes y orientarlos para que se ejerciten.

Fuentes consultadas

- 1.- Gómez Gorrea GA. Inconclusa historia del asma. Revista Colombiana de Neumología. 2018;30(1):18-28.
- 2.- Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. NPJ Prim Care Respir Med. 2018;28(1):31.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022. Tomado de <<https://ginasthma.org/>>, consultado el 26 de enero de 2023.
- 4.- Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(9):1016-1027.
- 5.- Greiwe J, Cooke A, Nanda A et al. Work group report: perspectives in diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction in athletes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2542-2555.
- 6.- De Aguiar KB, Anzolin M, Zhang L. Global prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in childhood: A meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2018;53(4):412-425.
- 7.- Souza de Almeida AH, de Albuquerque Rodrigues Filho E, Lubambo Costa E et al. Obesity is a risk factor for exercise-induced bronchospasm in asthmatic adolescents. Pediatr Pulmonol. 2020;55(8):1916-1923.
- 8.- Pedersen ESL, Ardura-García C, de Jong CCM et al. Diagnosis in children with exercise-induced respiratory symptoms: A multi-center study. Pediatr Pulmonol. 2021;56(1):217-225.
- 9.- Brennan Jr FH, Alent J, Ross MJ. Evaluating the athlete with suspected exercise-induced asthma or bronchospasm. Curr Sports Med Rep. 2018;17(3):85-89.
- 10.- Atchley TJ, Smith DM. Exercise-induced bronchoconstriction in elite or endurance athletes: pathogenesis and diagnostic considerations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(1):47-54.
- 11.- Zeiger JS, Weiler JM. Special considerations and perspectives for exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in olympic and other elite athlete. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2194-2201.
- 12.- Koya T, Ueno H, Hasegawa T et al. Management of exercise-induced bronchoconstriction in athletes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2183-2192.
- 13.- Del Giacco S, Couto M, Firinu D, Garcia-Larsen V. Management of intermittent and persistent asthma in adolescent and high school athletes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2166-2181.
- 14.- World Anti-Doping Agency. TUE Physician Guidelines. Asthma. Versión 9.0, noviembre de 2021. Tomado de <<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-asthma>>, consultado el 26 de enero de 2023.
- 15.- Kotsiou OS, Peletidou S, Vavougiou G et al. Exhaled nitric oxide as a marker of chlorine exposure in young asthmatic swimmers. Ann Allergy

Asthma Immunol. 2019;123(3):249-255.

16.- Malewska-Kaczmarek K, Bobeff K, Mankowski T et al. Adolescent athletes at risk of exercise-induced bronchoconstriction: a result of training or pre-existing asthma? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9119.

17.- Elenius V, Chawes B, Malmberg PL et al. Lung function testing and inflammation markers for wheezing preschool children: A systematic review for the EAACI Clinical Practice Recommendations on Diagnostics of Preschool Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):501-513.

18.- Leino A, Lukkarinen M, Turunen R et al. Pulmonary function and bronchial reactivity 4 years after the first virus-induced wheezing. *Allergy*. 2019;74(3):518-526.

19.- Burman J, Pekka Malmberg L, Remes S et al. Impulse oscillometry and free-running tests for diagnosing asthma and monitoring lung function in young children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):326-333.

20.- Lajunen K, Kalliola S, Kotaniemi-Syrjänen A et al. Abnormal lung function at preschool age asthma in adolescence? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):520-526.

21.- Zhu Q, Zhu J, Wang X, Xu Q. A meta-analysis of physical exercise on improving lung function and quality of life among asthma patients. *J Asthma Allergy*. 2022;15:939-955.

22.- Kirkby S, Rossetti A, Hayes Jr D et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(8):1014-1017.

23.- González-Díaz SN, Partida-Ortega AB, Macías-Weinmann A et al. Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de seis minutos en niños con asma. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):415-429.

24.- Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;30(9):CD001116.

25.- Armstrong M, Vogiatzis I. Personalized exercise training in chronic lung diseases. *Respirology*. 2019;24(9):854-862.

26.- Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD013485.

27.- Nyenhuis SM, Kahwash B, Cooke A et al. Recommendations for Physical Activity in Asthma: A Work Group Report of the AAAAI Sports, Exercise, and Fitness Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):433-443.

28.- Kahwash BM, Gregory KL, Sharp LK, Nyenhuis SM. Results From a National Survey of Asthma Provider Beliefs and Practices Regarding Exercise and Asthma: A Work Group Report of the AAAAI Committee on Sports, Exercise, and Fitness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1778-1783.

29.- Sharp CA, McNarry MA, Eddolls WTB et al. Identifying facilitators and barriers for adolescents participating in a school-based HIIT intervention: the eXercise for asthma with commando Joe's® (X4ACJ) programme. *BMC Public Health*. 2020;20(1):609.

30.- Lindhardt Toennesen L, Meteran H, Hostrup M et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients-a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):803-811.

31.- Hodges M, Freigeh G, Baptist A, Gupta M. Mask use during exercise does not affect oxygen saturation in children with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(Suppl2):AB134.

Obesidad y asma


Blanca Estela del Río Navarro
José de Jesús Leija Martínez
Ignacio Ortiz Aldana
José Ignacio Ortiz Razo

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido al sobrepeso y la obesidad como el acúmulo excesivo de grasa corporal que afecta a la salud. En la actualidad, constituye un serio problema de salud en el ámbito mundial debido a las complicaciones que derivan de estas condiciones. En 2016, la OMS estimó que el 39% de la población adulta padecía sobrepeso (índice de masa corporal, IMC, entre 25 y 29) y el 13% obesidad (IMC igual o mayor a 30).

Con respecto a población pediátrica, el organismo estimó que, para 2020, 39 millones de niños menores de 5 años padecían sobrepeso (IMC por arriba de dos desviaciones estándar para el grupo etario de acuerdo con los patrones normales de crecimiento establecidos por la OMS) u obesidad (IMC por arriba de tres desviaciones estándar para el grupo etario establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS),¹ y se estima que su incidencia se incrementará dramáticamente en los próximos 10 años. Finkelstein y colaboradores² proyectan que para el año 2030 más de 51% de la población mundial podría padecer obesidad.

Por su parte, el asma es una enfermedad crónica caracterizada por un proceso obstructivo crónico de la vía aérea, con hiperreactividad bronquial y alteraciones en los



procesos de inflamación que presenta síntomas recurrentes de opresión torácica, tos, sibilancias y disnea.³ Está considerada como una de las enfermedades no transmisibles más comunes en niños y adultos. De acuerdo con la OMS, 262 millones de personas en el mundo padecían asma en 2019, enfermedad que cobró la muerte de 461 mil pacientes ese mismo año y representa mayor morbimortalidad en países poco desarrollados.⁴

La obesidad causa un estado inflamatorio crónico de bajo grado, inflamación que se ha asociado con diferentes enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, neurodegeneración, ciertos tipos de cáncer, así como asma no alérgica.⁵

Asociación entre obesidad y asma

Diversos estudios han demostrado que la obesidad antecede al asma, y que el incremento en el IMC aumenta la probabilidad (*odds ratio*, OR) de padecer asma. Camargo y colaboradores⁶ estudiaron durante cuatro años una cohorte de 85,911 mujeres de entre 26 y 46 años, encontrando que aquellas que padecían obesidad presentaron tres veces más posibilidades de padecer asma, en comparación con las que mantenían un peso adecuado (OR: 2.7 [IC 95%: 2.3-3.1, $p < 0.001$]).

Además de los estudios observacionales, la asociación entre asma y obesidad se demuestra también mediante metaanálisis. Beuther y colaboradores⁷ analizaron siete cohortes que incluían un total de 333,102 adultos, encontrando que aquellos con obesidad presentaban dos veces más probabilidades de desarrollar asma (OR de 1.92 [IC 95%: 1.43-2.59, $p = 0.0001$]).

En población pediátrica, Castro Rodríguez y colaboradores⁸ analizaron una cohorte de 1,246 niños, encontrando que las niñas entre 6 y 13 años que padecían sobrepeso u obesidad presentaron casi siete veces más posibilidades de desarrollar asma a los 13 años (OR: 6.8 [IC 95%: 2.4-19.4, $p < 0.01$]).

La evidencia más robusta sobre la relación entre asma y obesidad en población pediátrica se muestra en tres metaanálisis, el primero de Chen y colaboradores,⁹ que analizaron la información de tres cohortes que incluyeron 14,083 niños de entre 5 y 18 años en las que se estimó un riesgo relativo (RR) de 2.02 (IC 95%: 1.16-3.50, $p = 0.01$); el segundo de Egan y colaboradores,¹⁰ que en dos cohortes en las que participaron 15,688 niños de 8 a 18 años estimaron un RR de 1.50 (IC 95%: 1.22-1.83) y el tercero de Deng y colaboradores,¹¹ que en ocho cohortes que reunieron 73,252 niños, reportaron un OR de 1.40 (IC 95%: 1.29-1.52, $p < 0.001$) de desarrollar asma.

La evidencia epidemiológica y biológica es suficiente para aceptar la asociación entre la obesidad y ciertos tipos de asma; sin embargo, aún no se conocen por completo los mecanismos biológicos que desencadenan este fenómeno. Es importante destacar que en el transcurso de los estudios epidemiológicos se han observado dos fenotipos, los cuales son biológica y clínicamente distintos, por lo que su abordaje y tratamiento deberán individualizarse.

Fenotipos y manifestaciones clínicas

Para ofrecer un tratamiento óptimo e individualizado, se suele clasificar al asma de acuerdo con sus manifestaciones clínicas y bioquímicas. Holguin y colaboradores¹² describieron dos fenotipos de pacientes con asma y obesidad: el asmático tipo 2 o de inicio temprano y el asmático no-tipo 2 o de inicio tardío.

Fenotipo asmático tipo 2 o de inicio temprano

En este fenotipo, el asma se presenta por lo general antes de los 12 años en pacientes con enfermedad alérgica clásica que ganaron peso durante alguna etapa de la vida hasta llegar a obesidad. En ellos predomina la clásica inflamación alérgica dependiente de linfocitos Th2 y de células innatas tipo 2 (ILC2), con infiltración bronquial por eosinófilos e incremento en las concentraciones séricas de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e inmunoglobulina E (IgE) específica. Clínicamente, en este fenotipo la obesidad representa una complicación para el control del asma, pero por lo común los pacientes responden bien a los esteroides inhalados y a la inmunoterapia alérgeno-específica empleados en el asma típico.¹²⁻¹⁵

Fenotipo asmático no-tipo 2 o de inicio tardío

Este fenotipo, también conocido como no-alérgico, suele iniciar después de los 12 años, la obesidad siempre precede al asma y los mecanismos inmunológicos son diferentes, el perfil inmunológico presenta citocinas del macrófago tipo 1 (M1): factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-15 e IL-23, y las citocinas de los linfocitos Th1, Th17 y de las células innatas tipo 3 (ILC3) como el INF- γ , IL-17A, IL-17F, IL21 e IL-22.

La infiltración de neutrófilos en el epitelio respiratorio condiciona un asma clínicamente más severa, es más común en mujeres y presenta resistencia a los esteroides inhalados. Asimismo, en este grupo de pacientes se han reportado bajos niveles de óxido nítrico exhalado (FeNO), disminuyendo el calibre de la vía aérea pequeña, donde predomina un patrón respiratorio de tipo obstructivo (**Tabla 1**).^{12,13,16-19}

Tabla 1. Principales características clínicas y biológicas del asma y la obesidad

Fenotipo de asma con obesidad	Fenotipo tipo 2 o de inicio temprano	Fenotipo no-tipo 2 o de inicio tardío
Edad de inicio	<12 años	>12 años
Género	Igual entre ambos sexos	Más frecuente en sexo femenino
Características inmunológicas	Atópica / alérgica	No atópica / no alérgica
Niveles séricos de IgE total	Elevados	Normales
Pruebas cutáneas o IgE específica	Positivas	Negativas
Función pulmonar	Mayor hiperreactividad y obstrucción de la vía aérea, disminución importante en FEV1/FVC	Menor hiperreactividad y obstrucción de la vía aérea, FEV1 y FVC generalmente normales y FEV1/FVC disminuido

Continúa...

FeNO	Alto	Bajo
Eosinófilos en sangre	Alto	Bajo
Inflamación de la vía aérea	Infiltración eosinofílica	Infiltración neutrofílica
Perfil inmunológico	Elevación de marcadores Th2	Elevación de marcadores Th1 o Th17
Células involucradas	Linfocitos Th2, ILC2, eosinófilos y mastocitos	Linfocitos Th1 y Th17, ILC3, neutrófilos y macrófagos M1
Citocinas inflamatorias	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, TNF- α e INF- γ
Control asmático	Generalmente buena respuesta	Generalmente pobre respuesta
Respuesta a esteroides inhalados	Generalmente buena respuesta	Generalmente pobre respuesta

IgE: inmunoglobulina E; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada; FEV1/FVC: relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ILC2: células innatas tipo 2; ILC3: células innatas tipo 3; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; INF- γ : interferón gamma.

Fuente: tomado de Diaz et al., 2014,¹⁹ y Fainardi et al., 2022.¹⁹

La obesidad como factor para el asma severa

Los estudios clínicos en niños y adolescentes con asma y obesidad han demostrado que este grupo de pacientes tienen más probabilidades de presentar una crisis asmática grave, menor calidad de vida, peor control de los síntomas, mayor número de visitas a urgencias, costos económicos más elevados por una hospitalización, menor tiempo entre una exacerbación y otra, y mayor número de días de estancia hospitalaria en comparación con los niños y adolescentes con asma sin obesidad. No obstante, lo que más preocupa a la comunidad pediátrica es que un niño o adolescente con asma y obesidad tiene 60% de probabilidad de requerir un manejo invasivo de la vía aérea (intubación orotraqueal) para recibir soporte con ventilación mecánica cuando enfrenta una crisis asmática.²⁰

Con respecto a la población adulta, en Estados Unidos prácticamente 60% de los pacientes con asma severa padece obesidad y muy similar a la población pediátrica, los adultos con asma y obesidad presentan menor calidad de vida, asma más severa con peor control de los síntomas y, por lo tanto, mayor uso de esteroides sistémicos. Sin embargo, lo que más preocupante es que los pacientes adultos con asma y obesidad tienen cuatro veces más posibilidades de ser hospitalizados por dificultad respiratoria, seis veces más riesgo de ingresar a la unidad de terapia intensiva y prácticamente tres veces más posibilidades de requerir manejo invasivo de la vía aérea para ventilación mecánica, a diferencia de los adultos asmáticos sin obesidad.²⁰

Posibles mecanismos biológicos

Como ya se mencionó, aún no se comprende del todo la relación de la obesidad y el asma, específicamente el fenotipo no-alérgico. Se han postulado diversos mecanismos para explicarla, entre los que destacan los de índole inmunológica, hormonal, metabólica, mecánica, ambiental, genética y epigenética, aunque todavía no se sabe la relación entre ellos y el peso que cada uno tiene en la enfermedad.²¹

Mecanismos mecánicos e impacto en la función pulmonar

La obesidad ocasiona un cambio significativo en la función pulmonar. La acumulación excesiva de tejido adiposo en la pared torácica, en la cavidad abdominal y en los ángulos subdiafragmáticos lleva a compresión pulmonar, pérdida en la elasticidad del tórax y disminución considerable en los volúmenes pulmonares. Por eso el patrón respiratorio característico del paciente con obesidad es un volumen tidal disminuido con una frecuencia respiratoria aumentada.¹⁸

El cambio más significativo es la reducción de la capacidad residual funcional (CRF). Davidson y colaboradores²² reportaron que niños con obesidad presentaban una CRF disminuida, menor volumen residual y disminución importante del volumen de reserva espiratoria (VRE). Además, en la obesidad la tracción radial del parénquima pulmonar alrededor de la vía aérea disminuye, contribuyendo a su colapso y resultando en volúmenes pulmonares pequeños. De hecho, mecánicamente la obesidad incrementa el colapso del parénquima pulmonar y, por lo tanto, también el colapso y la disminución del calibre de la vía aérea periférica, especialmente en los pacientes con el fenotipo asmático no-tipo 2.¹⁸

Concomitantemente, la obesidad también se ha asociado con hiperreactividad bronquial: Litonjua y colaboradores²³ estudiaron a siete mil adultos con obesidad, observando una asociación directa entre la hiperreactividad bronquial y el IMC, especialmente en pacientes asmáticos con el fenotipo tipo 2.

En población pediátrica con obesidad, Lazarus y colaboradores²⁴ reportaron que el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) fue mayor en niños con un peso mayor, lo que corroboraron Tantisira y colaboradores,²⁵ quienes asociaron al IMC con mayores FEV1 y FVC, pero con un índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) bajo, esto es inverso al IMC; por consiguiente, los niños con obesidad presentaban un patrón pulmonar obstructivo.

Finalmente, Forno y colaboradores²⁶ en su metaanálisis, que incluyó 28,494 participantes, asociaron la obesidad con un FEV1 y FVC normales o aumentados, pero con un índice de Tiffeneau bajo; no obstante, esta asociación fue más marcada en niños que en adultos con obesidad. En resumen, un FEV1/FVC disminuido expresa un patrón pulmonar obstructivo, mientras que el patrón de espirometría en un paciente con obesidad sin asma es sugerente de patrón restrictivo, con FEV1 y FVC disminuidos.¹⁸

Otra característica importante en la fisiopatología de la obesidad es la disanapsis pulmonar, caracterizada por una incongruencia entre el crecimiento del parénquima pulmonar y un pequeño calibre de la vía aérea periférica, reflejando valores normales o mayores del FEV1 y FVC, pero con una mayor magnitud del efecto sobre FVC; en consecuencia, habrá una reducción pronunciada del índice FEV1/FVC que en los pacientes con asma y obesidad se traduce en un mayor número de síntomas, mayor necesidad de medicamentos de rescate con poca respuesta a los esteroides inhalados e incremento en las exacerbaciones.¹⁸

Mecanismos inmunológicos e inflamación crónica de bajo grado en la obesidad

El tejido adiposo de individuos sanos se caracteriza, en su mayoría, por adipocitos y macrófagos tipo 2 (M2), que liberan citocinas antiinflamatorias como IL-10 y arginasa 1. Por el contrario, en los pacientes con obesidad, la hipertrofia y la inflamación del tejido adiposo desencadenan apoptosis de los adipocitos, que posteriormente serán reemplazados en su mayoría por macrófagos tipo 1 (M1). De hecho, el número de macrófagos M1 en los individuos con obesidad es aproximadamente el triple del que tendría un individuo sano, algunos reportes llegan incluso a establecer que la estirpe celular en el tejido adiposo del paciente con obesidad es $\geq 40\%$ de macrófagos M1, este hallazgo histológico es llamado "tejido adiposo disfuncional" cuya principal localización es el tejido adiposo visceral (TAV).^{27,28}

En la obesidad, los macrófagos M1 liberan citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1- β , IL-6 y péptido quimiotáctico de monocitos tipo-1 (MCP)-1, lo que induce una inflamación sistémica de bajo grado.^{27,28}

Periyalil y colaboradores²⁹ reportaron que los pacientes adultos con asma y obesidad presentaban un mayor número de macrófagos M1 en el TAV en comparación con individuos con obesidad sin asma (2.43 millones células/ml vs. 1.15 millones células/ml, $p=0.039$), estableciendo que, a mayor IMC, mayor cantidad de macrófagos M1 ($r=0.55$, $p=0.05$) en el tejido adiposo disfuncional.

En un modelo murino, Kim y colaboradores³⁰ demostraron que la IL-1- β estimula a las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) induciendo la liberación de IL-17A, que causa hiperreactividad e inflamación bronquial en el modelo asmático. Sin embargo, en la biología humana las principales productoras de IL-17A son los linfocitos Th17.³¹

Como ya se mencionó, el macrófago M1 sintetiza citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-15 e IL-23), las cuales se dirigen a los receptores localizados en los linfocitos T naïve CD4+ para diferenciarlos a linfocitos Th17 que sintetizan IL-17A, la cual activará a más macrófagos M1 localizados principalmente en el TAV. Los macrófagos M1 activos van a diferenciar a más linfocitos Th17 en sangre periférica por medio de estas citocinas proinflamatorias; como puede observarse, ambas células se estimulan recíprocamente entre sí, particularmente en el fenotipo no-tipo 2, creando un ciclo inmunológico con una retroalimentación positiva entre el macrófago M1 y el linfocito Th17 (**Figura 1**).^{28,32}

Estos mecanismos apuntan a que las concentraciones séricas de TNF- α y de IL-17A sean mayores en los pacientes con el fenotipo no-T2.³² El TNF- α causa daño directamente en el epitelio respiratorio, el cual responde incrementando la producción de mucina y liberando más citocinas inflamatorias como IL-8, factor estimulante de las colonias de los granulocitos-macrófagos (GM-CSF), RANTES y moléculas de adhesión intercelular (ICAM); ocasionando la infiltración de neutrófilos al epitelio respiratorio. Por otro lado, la IL-17A actúa directamente en el músculo liso y en el epitelio respiratorio ocasionando hiperreactividad bronquial, su principal papel biológico en el asma es el reclutamiento de los neutrófilos en el epitelio respiratorio por medio de IL-8, IL-6, IL-11, GM-CSF y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).³²

La neutrofilia en el epitelio respiratorio está asociada con asma severa, resistente a los esteroides inhalados y a mayor riesgo de muerte. Estos mecanismos podrían explicar por qué el asma asociada con la obesidad es predominante neutrofílica, clínicamente más grave y con una pobre respuesta a los medicamentos convencionales, lo que sugiere que este fenotipo asmático no-T2 debería identificarse, abordarse y tratarse de manera distinta en la práctica clínica.³²

Microbioma y el papel de la dieta

Como se comentará de manera más extensa en el capítulo 25, existen micronutrientes específicos asociados con el desarrollo de asma y obesidad entre los que se encuentra la vitamina D, ya que se ha observado

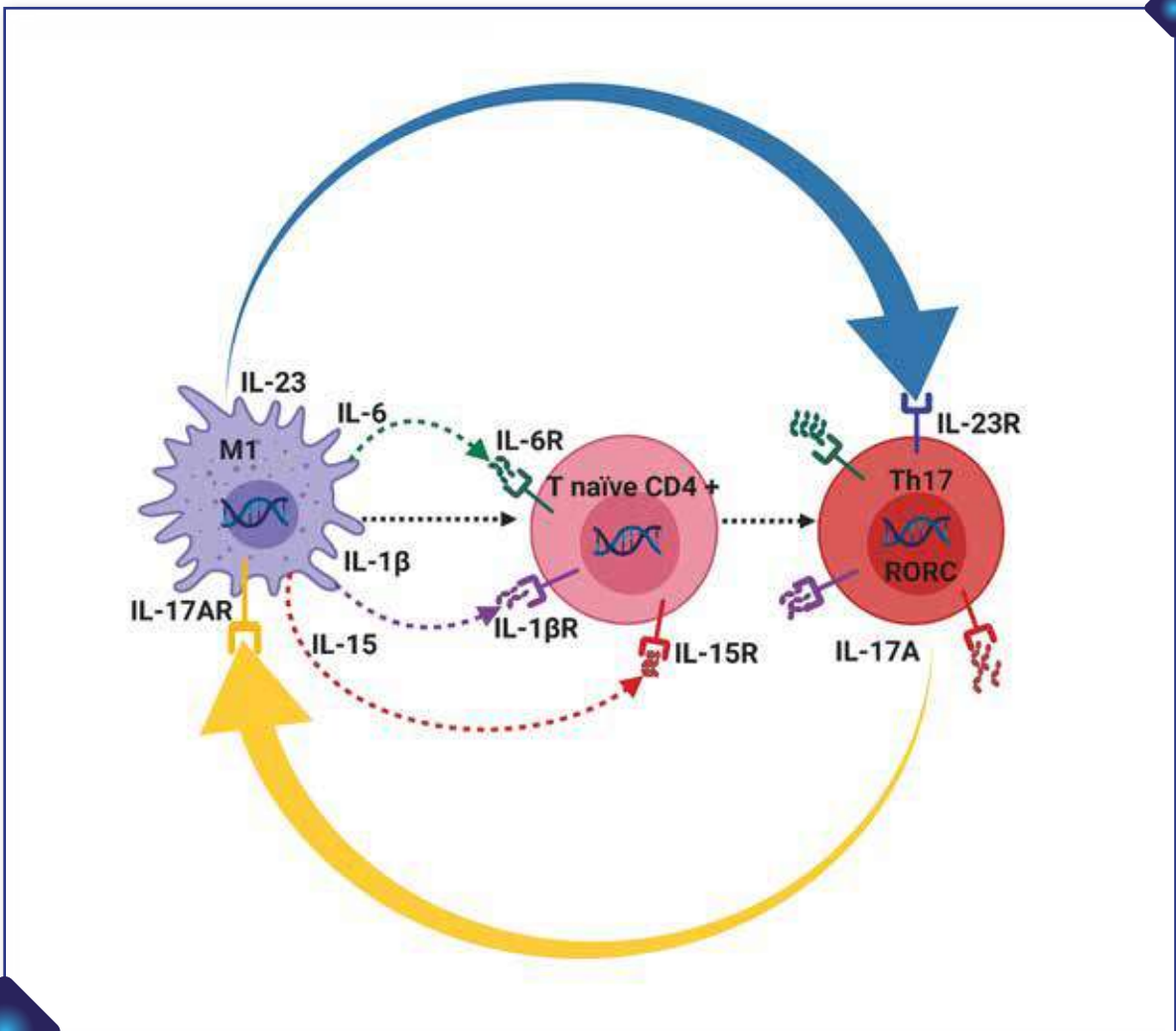



Figura 1. Ciclo inmunológico con retroalimentación positiva entre el macrófago tipo 1 y el linfocito Th17. Entre el macrófago tipo 1 (M1) y el linfocito Th17 hay un ciclo inmunológico con una retroalimentación positiva, señalado por las líneas sólidas. El macrófago M1 sintetiza citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IL-15, las cuales se dirigen a sus receptores para polarizar al linfocito T naíve CD4+ hacia el linfocito Th17; posteriormente la IL-23, sintetizada por el macrófago M1, lo activa hacia un linfocito Th17 maduro con capacidad de sintetizar IL-17A. La IL-17A activa a los macrófagos M1, quienes activos secretan IL-1 β , IL-6, IL-15 e IL-23; nuevamente este grupo de citocinas van a polarizar y activar a más linfocitos Th17.
Fuente: Tomado de Leija-Martínez y colaboradores, con permiso de Elsevier.³²

una relación entre su deficiencia y el aumento en el riesgo de infecciones respiratorias, exacerbaciones asmáticas y resistencia al manejo de la enfermedad con corticosteroides.³³

También se ha encontrado que las dietas ricas en ácidos grasos saturados aumentan la producción de neutrófilos con la subsecuente inflamación de las vías respiratorias, lo que disminuye la respuesta a los broncodilatadores. Por otro lado, la lactancia materna confiere un menor riesgo de obesidad y asma, mientras que el consumo de bebidas con alto contenido de azúcar y una dieta pobre en granos y vegetales aumentan estos riesgos.¹⁸

Los cambios en la dieta pueden ocasionar alteraciones en el microbioma intestinal. La colonización bacteriana en el intestino ayuda a la fermentación de la fibra dietética y a la generación de ácidos grasos de cadena corta. Las dietas ricas en grasas y bajas en fibra cambian el microbioma intestinal, así como los niveles de ácidos grasos de cadena corta. En estudios




murinos se ha demostrado que los niveles bajos de propionato de ácidos grasos de cadena corta se asocian con una inflamación alérgica exagerada en las vías respiratorias y, por lo contrario, una dieta alta en fibra altera la función de los linfocitos T reguladores, probablemente por cambios epigenéticos en *FOXP3*.¹⁸

Otro factor ya conocido y descrito que altera el microbioma es el uso de antibióticos. La exposición a antibióticos en edades tempranas se ha relacionado tanto con obesidad como con el desarrollo de asma. Se cree que cambios tempranos en el microbioma se asocian a una alteración en la maduración del sistema inmune. De hecho, se plantea que suplementación con probióticos en etapa prenatal puede reducir el riesgo de presentar atopia.¹⁸

Mecanismos genéticos y epigenéticos

La obesidad y el asma se consideran patologías multifactoriales, en las que el componente genético representa un factor de riesgo, pero no es suficiente ni necesario para su desarrollo. Entre estos factores genéticos, considerados de riesgo, se han asociado variantes genéticas en los genes *PRKCA*, *LEP* y *ADRB3* que podrían establecer un vínculo entre obesidad y asma. Otros factores ambientales que contribuyen con mayor peso, y pueden confundir la asociación de asma y obesidad, son el nivel socioeconómico, el estilo de vida y las exposiciones ambientales.¹⁸



Eficacia del cambio del estilo de vida y disminución del peso para el control del asma

Debido a que la obesidad es un estado proinflamatorio, puede modificar diversos parámetros del asma e intervenir en su curso y pronóstico, la reducción de peso podría considerarse como un factor modificable. Algunos autores destacan la importancia de incorporar un programa de reducción de peso en el asma infantil para mejorar la calidad de vida, el control de la enfermedad y la función pulmonar.¹⁸

Estudios sobre los cambios en el estilo de vida y el asma han demostrado mejoría en el control del asma y en la función pulmonar medida mediante el uso de espirometría. Las intervenciones varían desde el reemplazo de una dieta líquida hasta una educación alimentaria más completa. En pacientes adultos se ha descrito que una reducción de 5% del peso corporal contribuye a mejorar la reactividad de la vía aérea y los resultados de las pruebas de función pulmonar.

Aunque los estudios de intervención para pérdida de peso en obesidad y asma en población pediátrica son pocos, se ha observado que al disminuir el IMC existe mejoría en el FEV1, el VRE y en la capacidad funcional total. También se ha encontrado que los cambios en las adipocinas se correlacionan con mejoría en el FEV1, en la FCV y en la broncoconstricción inducida por el ejercicio.¹⁸



Conclusiones

Entre las patologías más frecuentes en la edad pediátrica se encuentran el asma y la obesidad. El asma se caracteriza por un estado de inflamación crónica con hiperreactividad de la vía aérea, en tanto que en los pacientes con ambas patologías el estado proinflamatorio se encuentra exacerbado (debido a una mayor


liberación de citocinas por el tejido graso anómalo) que incrementa las exacerbaciones y, por tanto, aumenta el uso de esteroides inhalados a dosis altas, medida de un mal control del asma y una inadecuada respuesta al tratamiento.

Hasta el momento se han descrito dos fenotipos: uno de inicio temprano o tipo 2, asociado con antecedentes de atopía, predominio de infiltrado eosinofílico y mejor respuesta al tratamiento y otro conocido como de inicio tardío o no-tipo 2, más prevalente en mujeres (ya que está asociado con factores hormonales), sin antecedentes de atopía, con predominio de infiltrado neutrofílico y mala respuesta a los esteroides inhalados.

En pacientes con asma y obesidad, los aspectos dietéticos influyen en la respuesta al tratamiento y el control de los síntomas. Niveles bajos de vitamina D, poco consumo de fibra y alteraciones en el microbioma están relacionados con la mala respuesta al tratamiento, así como con una mayor cantidad de exacerbaciones. Los cambios en el estilo de vida (alimentación y ejercicio) se asocian con un mejor control del asma, tanto en los síntomas referidos como en las pruebas de función respiratoria y en los marcadores inflamatorios; sin embargo, aún faltan más estudios en pacientes de edad pediátrica.

Fuentes consultadas

- 1.- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. 2021. Tomado de <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>, consultado el 11 de enero de 2023.
- 2.- Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012;42(6):563-570.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2022. Tomado de <<http://www.ginasthma.org/>>, consultado el 11 de enero de 2023.
- 4.- World Health Organization (WHO). Asthma. 2022. Tomado de <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>, consultado el 11 de enero de 2023.
- 5.- Kanneganti TD, Deep Dixit V. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol.* 2012;13(8):707-712.
- 6.- Camargo Jr CA, Weiss ST, Zhang S et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582-2588.
- 7.- Beuther D, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):661-666.
- 8.- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1344-1349.
- 9.- Chen YC, Dong GH, Lin KC, Lee YL. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):222-231.
- 10.- Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr.* 2013;13:121.
- 11.- Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14(9):e12532.
- 12.- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-93.e2.
- 13.- Diaz J, Farzan S. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:739-751.
- 14.- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15025.
- 15.- Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101333.
- 16.- Chen L, Collado K, Rastogi D. Contribution of systemic and airway immune responses to pediatric obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2021;37:3-9.
- 17.- Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:601-608.
- 18.- Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1169-1179.
- 19.- Fainardi V, Passadore L, Labate M et al. An overview of the obese-asthma phenotype in children. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):636.
- 20.- Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019;68:135-142.
- 21.- Ali Z, Ulrik CS. Obesity, and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med.* 2013;107(9):1287-300.
- 22.- Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, Montgomery MD, Ball GD, Egbogah S, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1003-1010.
- 23.- Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-585.
- 24.- Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:187-194.

- 
- 25.- Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58:1036-1041.
- 26.- Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, Obesity, and Lung function in children and adults-a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):570-581.e10.
- 27.- Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808.
- 28.- Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity and related inflammatory diseases. *J Clin Med*. 2017;6(7):68.
- 29.- Periyalil HA, Wood LG, Wright TA et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(6):641-649.
- 30.- Kim HY, Lee HJ, Chang YJ et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2014;20(1):54-61.
- 31.- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906.
- 32.- Leija-Martínez JJ, Huang F, Del-Río-Navarro BE et al. Decreased methylation profiles in the TNFA gene promoters in type 1 macrophages and in the IL17A and RORC gene promoters in Th17 lymphocytes have a causal association with non-atopic asthma caused by obesity: a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020;134:109527.
- 33.- Di Genova L, Penta L, Biscarini A et al. Children with obesity and asthma: which are the best options for their management? *Nutrients*. 2018;10(11):1634.

Tabaquismo y asma

Adrián Rendón,
Julio Edgardo González Aguirre,
Berenice Soto Monciváis


Introducción

El consumo de tabaco constituye el principal factor de riesgo prevenible de enfermedad cardiovascular y pulmonar; cada año, millones de personas sufren deterioro en su calidad de vida por este hábito. El tabaquismo, activo o pasivo, es un factor de riesgo independiente para padecer asma en la edad adulta y se asocia con malos desenlaces clínicos, como remodelación de la vía aérea, mal control de la enfermedad, incremento en la frecuencia de síntomas compatibles con bronquitis crónica, mayor frecuencia de exacerbaciones, mayor utilización de recursos de salud e internamientos hospitalarios, disminución acelerada de la función pulmonar y mayor incidencia de comorbilidades entre otros, que ocasionan mayor mortalidad por causas pulmonares y no pulmonares.

Si bien los esfuerzos en la prevención del consumo de cigarrillos han derivado en una menor prevalencia estimada de tabaquismo para la siguiente década, el crecimiento poblacional no permitirá la disminución en el número neto de fumadores.¹ La coexistencia de asma y tabaquismo (AsTab) plantea retos extraordinarios: desde la identificación de causas comunes hasta la aparición de vías fisiopatológicas únicas que derivan en complicaciones y escenarios clínicos complejos aun para el médico especializado en este problema.

Panorama general del consumo de tabaco en asma

El número de consumidores habituales de tabaco en el mundo es de aproximadamente mil millones.¹ Desafortunadamente, la proporción de tabaquismo entre personas con asma



no difiere a la de la población general, su impacto varía entre los diversos grupos de pacientes, por ejemplo, los estudios muestran que más de un tercio de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias por agudización son fumadores; en el otro extremo, el tabaquismo es relativamente infrecuente en pacientes que son atendidos en clínicas especializadas en el cuidado de asma, representando apenas 10% de esta subpoblación.² En el ámbito mundial, los datos epidemiológicos indican que alrededor de 50% de los pacientes con diagnóstico de asma son o fueron fumadores.³

El tratamiento en pacientes con asma de difícil control y a asma grave es complejo, requiere de especialistas con experiencia y representa un gasto de recursos desproporcionadamente alto,⁴ el paciente con AsTab conjunta múltiples factores que lo sitúan en mayor riesgo de encontrarse en estos grupos.

En la actualidad no existen estudios enfocados específicamente en personas con asma grave y tabaquismo. Dada la magnitud del problema, es imprescindible que los ensayos clínicos incluyan a una cantidad representativa de fumadores, de otra manera este grupo especialmente susceptible no podrá beneficiarse directamente de tratamientos basados en la evidencia.

Fisiopatología del asma en presencia del tabaco

Aunque existen diferentes clasificaciones del asma, la más útil es aquella basada en el perfil inflamatorio de cada caso en particular: 1) pacientes con inflamación T2 elevada y 2) pacientes con inflamación T2 baja (también llamada inflamación T1, inflamación neutrofílica o inflamación paucigranulocítica). Esta categorización fisiopatológica resulta de gran utilidad en la clínica y permite la elección de pautas de tratamiento personalizadas.

La identificación de los casos con inflamación T2 se basa en el reconocimiento de rasgos de activación eosinofílica. Estos pueden ser: identificación de infiltración de la vía aérea por eosinófilos en una biopsia bronquial, incremento en el número de eosinófilos en esputo o en sangre, elevación en la concentración de óxido nítrico exhalado y en ciertos contextos el incremento en las concentraciones séricas de inmunoglobulina E. La persona con asma que no muestra alguna de estas características puede ser clasificada como portadora de inflamación T2 baja.

Aunque esta aproximación es práctica, es indispensable reconocer que es una sobresimplificación. Los mecanismos patológicos de la enfermedad son muy complejos y existen vías adicionales a la inflamación que también contribuyen a su patogénesis; además, los diferentes fenotipos pueden expresarse como consecuencia de diversos desencadenantes ambientales, edad de inicio, comorbilidades metabólicas, predisposición genética y, por supuesto, tabaquismo.

Debido a que el consumo de productos de tabaco ha sido un criterio de exclusión en la mayoría de los estudios clínicos de asma, se cuenta con poca información sobre el impacto fisiopatológico de la exposición al humo de tabaco en personas con esta enfermedad. En términos muy generales, podemos establecer que alrededor de dos tercios de los pacientes desarrollan inflamación T1 y un tercio inflamación T2.⁵ Respecto a la inflamación eosinofílica, múltiples series de casos reportan tanto la ausencia de cambio,⁶ disminución⁷ o incremento⁸ de la inflamación T2 en pacientes con AsTab, estas diferencias están directamente relacionadas con la dosis acumulada de tabaco, las diversas conductas de consumo y la heterogeneidad de los endotipos asmáticos.

El perfil inflamatorio de predominio neutrofílico tiene importantes diferencias fisiopatológicas respecto a la respuesta con predominio de eosinófilos; la interleucina 17 (IL-17) parece desempeñar un papel fundamental en la inflamación T2-baja. Esta citocina estimula la liberación de quimiocinas como el CXCL1/5/8 y factores estimulantes de granulocitos que resultan en el reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea. El

subtipo A de la IL-17 también tiene la capacidad de inducir contracción del músculo liso bronquial al permitir una regulación a la alza de los canales transmembranales de calcio. En conjunto con el interferón α y la interleucina 1β , la IL-17 también se asocia con hiperreactividad bronquial y remodelación de la vía aérea. No es de sorprender que los niveles de IL-17 correlacionen directa y significativamente con la severidad del asma (Figura 1).⁹

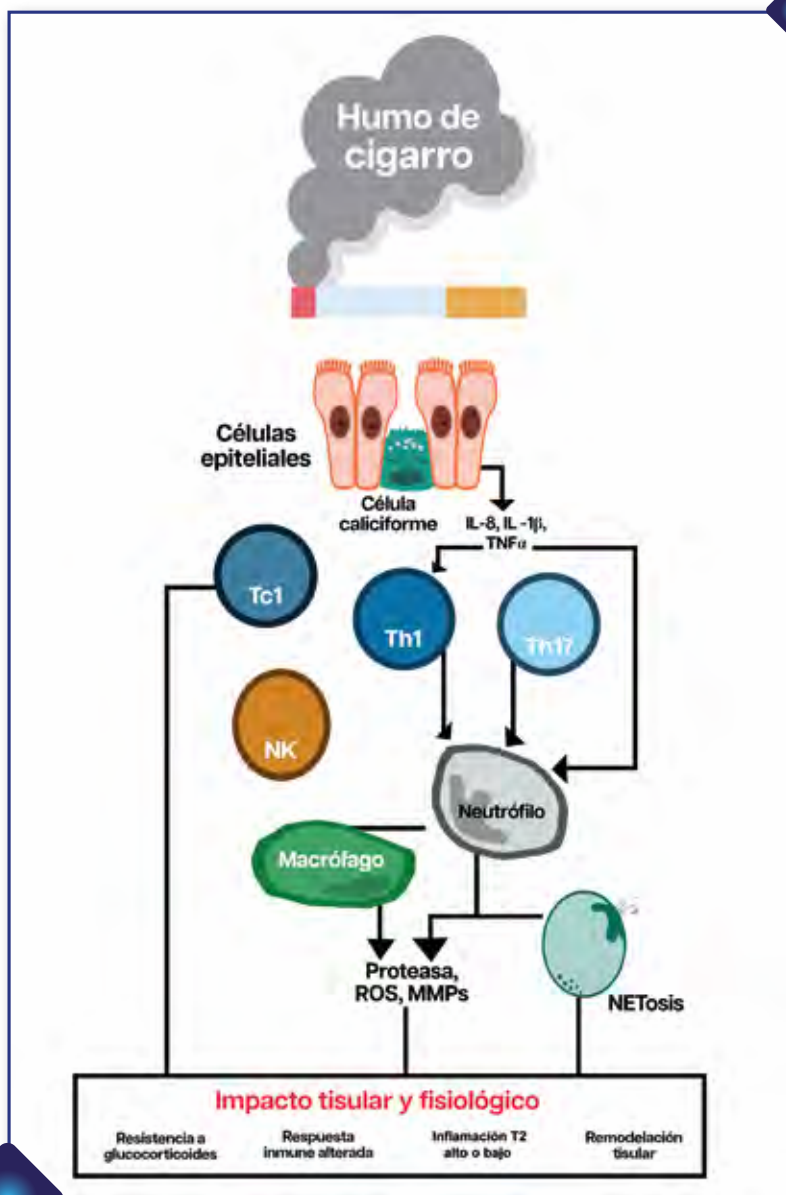



Figura 1. Vías fisiopatológicas implicadas en la inflamación desencadenada por el humo de tabaco en el paciente con asma.

Las células epiteliales y dendríticas de la vía aérea sintetizan diversas citocinas. La estimulación de diversos tipos de células deriva en la liberación de proteasas y productos reactivos de oxígeno los cuales, a su vez, ocasionan daño tisular y se asocian a desenlaces clínicos inadecuados. TSLP: linfopoyetina estromal tímica; ROS: especies reactivas de oxígeno; MMPs: metaloproteinasa de matriz; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; PGD₂: prostaglandina D₂.

Fuente: imagen modificada de Thompson et al., 2022.¹



La alteración del perfil inflamatorio mediado por eosinófilos o neutrófilos está lejos de ser la única vía de daño fisiopatológico derivado de la exposición al humo de tabaco. Existe evidencia tanto en modelos animales como en estudios clínicos de disfunción de macrófagos, células dendríticas, mastocitos, aumento de células epiteliales, metaplasia escamosa e incremento en las células NK, por nombrar sólo algunas.¹ En la práctica, resulta interesante notar que la producción crónica de esputo correlaciona significativamente con la hiperplasia de las células caliciformes,¹⁰ además de que el incremento en el grosor de la vía aérea distal por tomografía de alta resolución es una medida directa de la intensidad en el consumo de tabaco.¹¹

La exposición al humo de tabaco también ocasiona liberación de mediadores inflamatorios e incremento del estrés oxidativo, así como disminución en la respuesta mediada por células epiteliales, macrófagos alveolares, células dendríticas y células NK, lo cual resulta en una menor capacidad para hacer frente a infecciones respiratorias.¹² Adicionalmente, las personas con AsTab suelen presentar incremento en el número de células linfoides innatas tipo 3 tanto en sangre periférica como en esputo, que se asocia con disfunción significativa en el mecanismo de barrido de las células del epitelio bronquial con la consecuente disfunción del aclaramiento ciliar.¹³

Coexistencia de asma y EPOC

La línea que separa el asma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es nítida, e incluso para los clínicos más experimentados puede resultar difícil de distinguir. A diferencia del EPOC, el asma se caracteriza por la inestabilidad funcional de las vías respiratorias como consecuencia de la inflamación crónica.

Los marcadores básicos de la enfermedad son la variabilidad exagerada del flujo de aire, la obstrucción de la vía aérea y la hiperreactividad bronquial. Tradicionalmente, el médico espera que el aumento en la resistencia de la vía aérea en el paciente con asma sea totalmente reversible; es decir, que la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada logre regresar a valores normales en respuesta al tratamiento con broncodilatador, esteroides o ante el retiro del agente inhalado que causó la obstrucción; sin embargo, ante la exposición a tabaco, la persona con asma puede llegar a perder la capacidad de reversibilidad desarrollando limitación persistente como consecuencia de cambios en el patrón inflamatorio de la vía aérea.

La expresión diferenciada de la clínica de asma o EPOC se basa primariamente en los factores de riesgo y la fisiopatología subyacente; por lo que surge la pregunta: ¿ambas enfermedades pueden expresarse en una misma persona?

El concepto de la coexistencia de asma con EPOC no es nuevo. Esta idea puede rastrearse hasta 1961 con la postulación de la "hipótesis holandesa", la cual propone que un paciente con contexto alérgico desarrollará con mayor facilidad obstrucción del flujo aéreo al ser expuesto a contaminantes ambientales o a humo de tabaco.¹⁴ Esta entidad fue incluida por primera vez en la guía clínica canadiense de asma en 2007, pero se popularizó enormemente a partir de 2014 debido a su incorporación en las Guías de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) con el nombre de síndrome de sobreposición de asma y EPOC. Finalmente, en 2021, este mismo comité eliminó la palabra "síndrome" en aras de mantener los rasgos de individualidad de cada enfermedad aun dentro de un mismo paciente, dando origen a lo que en la actualidad conocemos solamente como sobreposición asma-EPOC (SAE).

Actualmente no existen criterios diagnósticos aceptados para establecer el diagnóstico de SAE, por el contrario, en la literatura existen múltiples definiciones propuestas, la mayoría de ellas coinciden en requerir el antecedente de exposición al humo de tabaco o a biomasa; aunque algunas definiciones incluyen en este grupo a pacientes con asma de larga evolución y sin tratamiento adecuado cuya vía aérea perdió la capacidad de reversibilidad.

Los autores consideramos que el antecedente de inhalación de gases nocivos es una condición indispensable para fundamentar la coexistencia de asma y EPOC en un paciente dado; así, cada persona debería de cumplir con los criterios diagnósticos establecidos para cada una de las enfermedades por separado.

El abordaje diagnóstico del paciente puede ser bidireccional; es decir, pacientes con "superposición asma-EPOC" (por ejemplo, individuos con asma establecido y de larga duración, exposición significativa a tabaco y espirometría con obstrucción fija) o personas con "EPOC con características asmáticas" (EPOC que muestra rasgos floridos de inflamación T2). Thompson y colaboradores proponen el término sobreposición asma-EPOC/asma para los primeros y sobreposición asma-EPOC/EPOC para estos últimos.¹⁵

Recientemente, un metaanálisis de 48 estudios reportó que los pacientes con SAE presentan mayores niveles de neutrófilos en esputo y de proteína YKL-40 circulante, pero menores cifras de VEF1, capacidad de difusión de CO y óxido nítrico exhalado cuando son comparados con asmáticos; en cambio, lo opuesto es cierto cuando son comparados con pacientes con EPOC.¹⁶ Todos estos conceptos aplican principalmente a la EPOC secundaria a tabaco y pueden ser muy diferentes al considerar EPOC por otras causas que también podrían coexistir con asma.

Tratamiento del paciente con asma y tabaquismo

La frecuente exclusión de pacientes fumadores en los ensayos clínicos de asma plantea un problema fundamental para establecer la mejor pauta de tratamiento. Por esta razón, las conductas terapéuticas aplicadas en la práctica clínica diaria suelen ser extrapolaciones de ensayos clínicos poco representativos o recomendaciones de expertos. A continuación, se explora brevemente la información disponible con respecto a cinco puntos fundamentales en el tratamiento de las personas con AsTab.


1. Técnica de inhalación y apego terapéutico

Los primeros aspectos por reforzar, al igual que en pacientes con asma no fumadores, son la optimización de la técnica de inhalación y el adecuado apego a los medicamentos. Desafortunadamente, la evidencia disponible señala que los pacientes con AsTab suelen mostrar una pobre técnica de uso de los diversos dispositivos inhaladores, especialmente de los aerosoles de dosis medida;¹⁷ además, el apego al tratamiento también es significativamente menor.¹⁸

Las razones detrás de estas observaciones son múltiples y complejas, pudiendo ir desde un menor nivel sociocultural hasta la mayor frecuencia de comorbilidades psiquiátricas y trastornos de la personalidad, por nombrar sólo algunos. En cualquier caso, es recomendable que el médico se asegure de explicar exhaustivamente la técnica de uso correcto para cada uno de los diferentes dispositivos inhaladores, además de hacer un esfuerzo extra por identificar los factores que podrían derivar en un menor apego terapéutico.

2. Tratamiento antitabaco en pacientes con asma

A pesar de la abrumadora evidencia de los malos desenlaces clínicos, y de que el cese del hábito tabáquico deriva en mejoría de los síntomas y en aumento de la calidad de vida, a los pacientes con AsTab no les es ofrecido tratamiento para dejar de fumar con mayor frecuencia o de manera más enérgica respecto a la población fumadora sin asma; no es de extrañarse que la evidencia disponible sobre la pauta antitabaco óptima específicamente en presencia de asma sea escasa.



Actualmente, no existe evidencia para suponer que la estrategia antitabaco deba ser diferente en comparación con la población no asmática, siendo la terapia cognitivo conductual, el apoyo farmacológico con vareniclina o bupropión y el tratamiento sustitutivo con nicotina el estándar de atención.¹⁹ Y de igual forma, no se recomienda el uso de métodos de liberación de nicotina sin combustión; de hecho, los cigarrillos electrónicos se asocian con la aparición de asma entre usuarios adolescentes.²⁰

Finalmente, un metaanálisis reciente mostró que el inicio de vareniclina en fumadores que se autodefinieron como “no listos para abandonar el tabaco” resultó en una mayor tasa de abstinencia por al menos seis meses comparada con placebo (RR 2.0, 95%IC 1.70-2.35);²¹ si bien la evidencia no deriva de una población con asma, los autores consideramos que, dada la prioridad del cese de tabaquismo en estos pacientes, el tratamiento debe ser una prioridad y debe ofrecerse lo más pronto posible.

3. Resistencia a corticoides inhalados

Diversos estudios clínicos han demostrado que la mejoría en la función pulmonar después del tratamiento con esteroides inhalados o sistémicos es significativamente menor en pacientes con AsTab en comparación con los no fumadores. La respuesta refractaria a estos fármacos se ha documentado tanto para la inflamación eosinofílica como para la neutrofílica. Esto puede resultar de diversas alteraciones en las diferentes vías fisiopatológicas, por ejemplo, anormalidades en los subtipos de receptores de glucocorticoides, expresión disminuida de receptores alfa e inactivación frecuente de los receptores β , mayor actividad post-transcripcional de los factores nucleares $\kappa\beta$ y disminución en la actividad de la desacetilasa de histonas T2, por nombrar sólo algunas.¹

En la práctica médica, esto se traduce en una menor tasa de respuesta ante la prescripción de dosis bajas e intermedias de corticoides inhalados, por lo que las personas con AsTab suelen requerir dosis mayores para lograr el control de la enfermedad, considerando los riesgos asociados a dosis altas y prolongadas.²² La utilidad de estrategias ahorradoras de esteroides, como el uso de corticoides de moléculas pequeñas o la adición de β agonistas de acción larga no han sido evaluadas en esta población. En contraste, la terapia de mantenimiento y rescate con budesonida y formoterol demostró asociarse con menor número de exacerbaciones en comparación con el rescate con β agonista de acción corta en un estudio en el que alrededor de 50% de las personas incluidas eran fumadores actuales o pasados.²³

4. Anticolinérgicos de acción prolongada

La adición de tiotropio es una estrategia utilizada con frecuencia para alcanzar el control en individuos que persisten sintomáticos a pesar del uso adecuado de corticoides y β 2 agonistas de acción larga. Magnussen y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo en pacientes exfumadores o fumadores actuales de consumo alto (promedio de 34 paquetes/año), el grupo tratado con el anticolinérgico presentó exacerbaciones menos frecuentes y una reducción en el uso de fármacos de rescate en comparación con placebo.²⁴ El uso de tiotropio también se asoció con mejoría significativa del VEF1 en un estudio piloto de 16 pacientes con asma y tabaquismo activo.²⁵

5. Fármacos de segunda línea y biológicos

El tratamiento con montelukast ha reportado beneficio en un pequeño número de estudios enfocados en la población fumadora. Price y colaboradores estudiaron 1,019 fumadores activos con asma, encontrando

que la respuesta clínica, en términos de control de síntomas, se relacionó directamente con la dosis de exposición a tabaco; los pacientes con índice tabáquico moderado a muy grave (11 paquetes/año o mayor) mostraron mejor respuesta tras la administración del antileucotrieno, mientras que las dosis medias de corticoide inhalado mostraron un comportamiento opuesto en su efectividad.²⁶ En contraste, la adición de azitromicina al tratamiento antiasmático estándar no mejora los marcadores bioquímicos de inflamación de fumadores y asma leve a moderado.²⁷

Actualmente, el uso de medicamentos biológicos dirigidos a blancos específicos de la cascada inflamatoria constituye uno de los campos de mayor interés en el cuidado del paciente con asma. Aunque la evidencia obtenida en fumadores es limitada, existen datos interesantes al respecto. El análisis *post hoc* de un ensayo clínico con omalizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra IgE) mostró que el fármaco se asoció a un mejor control de síntomas en pacientes con SAE en comparación con pacientes sin exposición a tabaco.²⁸

Datos de una cohorte global de nuevos usuarios de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-5 (39% de ellos fumadores activos) mostraron reducción en las exacerbaciones y en el uso de corticoides orales como respuesta al biológico.²⁹ En tanto que el dupilumab, dirigido contra la subunidad α del receptor de IL-4, fue efectivo en términos de mejoría del VEF1 y disminución de las agudizaciones en un subgrupo de pacientes con SAE.³⁰

Finalmente, el uso de termoplastia bronquial en las personas fumadoras no ha sido ampliamente estudiado, y hasta el momento no hay datos para sugerir o desestimar su uso en esta población, aunque la evidencia en sujetos con asma (no expuestos a tabaco) parece tener efecto clínico beneficioso en la calidad de vida,³¹ hace falta investigación al respecto.

Comorbilidades extrapulmonares en asma y tabaquismo

Las personas con asma suelen mostrar un perfil característico de enfermedades concomitantes. Cada comorbilidad tendrá un impacto variable, pero siempre negativo, sobre la calidad de vida. Las enfermedades acompañantes dificultan alcanzar el control adecuado de los síntomas respiratorios y suelen asociarse con exacerbaciones.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es la patología gastrointestinal más frecuente. Alrededor de 21% de los pacientes con asma leve y 63% con asma severa también padecen reflujo.³² Numerosos estudios epidemiológicos muestran una relación directa entre el tabaquismo y la ERGE; los pacientes que fuman más de 20 cigarrillos al día tienen un OR de 1.7 de padecer esta enfermedad.³³ Por otro lado, el cese del tabaquismo reduce la prevalencia e intensidad de los síntomas.³⁴

La evidencia actual muestra que, en presencia de síntomas de ERGE, el paciente con asma debe recibir tratamiento antirreflujo estándar, mientras que en ausencia de ellos no se encuentra justificada la prescripción de inhibidores de la bomba de protones o antiácidos con el fin de controlar los síntomas respiratorios.⁴



Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con asma presentan 42% más riesgo de presentar enfermedad cardiovascular que la población general.³⁵ El incremento de este riesgo es desproporcionadamente alto entre las personas con asma de difícil control y en aquellas con atopia y asma alérgica; esto sugiere que la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos (por ejemplo, renina y quimasas) puede ser una vía fisiopatológica común entre asma y aterosclerosis.³⁶

De manera interesante, al menos un metaanálisis ha reportado mejoría en los síntomas respiratorios y disminución en las exacerbaciones entre pacientes con asma tratados con estatinas.³⁷

Por el momento, no existe información clara sobre si el control del asma podría derivar en menor morbilidad cardíaca. Con relación al tabaco, no existe duda de su impacto en la formación y ruptura de placas de ateroma, y este efecto podría ser aditivo al riesgo implícito del asma en comorbilidad cardíaca.

Obesidad

Más de 50% de los pacientes con asma tiene sobrepeso u obesidad.³⁸ Adicionalmente, la obesidad también es un factor de riesgo para la aparición de asma, especialmente en mujeres.^{39,40} Es posible que el estado de inflamación crónica caracterizado por disfunción de macrófagos y aumento de adipocinas derive en un incremento en la respuesta T2, lo que ocasiona una mayor frecuencia de exacerbaciones y un menor control de la enfermedad.⁴¹

La relación entre tabaco y obesidad es menos clara. De hecho, los fumadores tienden a presentar menores índices de masa corporal, el cual frecuentemente aumenta al detener el consumo de cigarrillos, que puede ser atribuido a síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia.⁴² Este fenómeno puede estar mediado por supresión central del apetito debido a la acción colinérgica de la nicotina; tampoco puede descartarse que el consumo de tabaco sea una conducta que reemplaza a la ingesta excesiva de comida.⁴¹ En todo caso, es fundamental que el médico sea enfático al comunicar los múltiples riesgos del consumo de cigarrillos y que haga saber al paciente que fumar no es un hábito deseable para la salud y nunca debería usarse como un método para controlar el sobrepeso.

Diabetes tipo 2

Las personas con diabetes tienen 43% más riesgo de padecer asma.⁴³ Es posible que los productos avanzados de la glicación sean los responsables de la afección pulmonar; la evidencia indica que, a mayor concentración de hemoglobina glucosilada, aumentan las hospitalizaciones relacionadas con el asma.⁴⁴ Sabiendo que la diabetes tipo 2 y la obesidad están íntimamente relacionadas, la asociación con el asma puede encontrarse al destacar que el sobrepeso ocasiona incremento de los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral α e IL-6, las cuales no sólo activan la inflamación T2, sino que además se relacionan con resistencia a leptina, desarrollo de resistencia a insulina y finalmente, hiperglucemia. Es interesante que el consumo de agonistas del péptido tipo 1 semejante a glucagón haya sido relacionado con menor frecuencia de exacerbaciones asmáticas.⁴⁵

Por otro lado, además de relacionarse con un mayor descontrol metabólico, el tabaco es un factor de riesgo independiente de desarrollar diabetes, que persiste hasta por 10 años después de suspender el consumo de cigarrillos.⁴⁶ La relación de la diabetes asociada con el tabaquismo con el asma merece estudios más profundos.

Trastornos del estado de ánimo

La incidencia de ansiedad y depresión entre la población con asma es mayor, comparada incluso con la que presentan pacientes con otras patologías pulmonares (49 vs. 29%); el riesgo de muerte también se encuentra aumentado entre los pacientes con asma y depresión.⁴⁷ Uno de los potenciales factores comunes entre los trastornos del estado de ánimo y el asma es la disfunción del sistema serotoninérgico, dado que la estimulación de los receptores 2A de 5 hidroxitriptamina es capaz de producir broncoconstricción y de estimular la producción de citocinas relacionadas con la inflamación eosinofílica.⁴⁸

El consumo de tabaco entre la población con trastornos psiquiátricos es un gran problema de salud pública, siendo el tabaco uno de los principales factores responsables de la disminución en la esperanza de vida de este grupo de personas. Es posible que la relación entre el tabaco y la depresión o ansiedad sea bidireccional; las personas con trastornos del estado de ánimo suelen fumar como una medida para reducir la ansiedad, y esto puede llevar a un descontrol del asma o ser un disparador. El desarrollo de adicción a la nicotina a edades tempranas es común en este grupo; por otro lado, la nicotina es capaz de alterar la regulación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, resultando en aumento de las concentraciones séricas de cortisol, alteraciones en el sistema de neurotransmisión monoaminérgica y, finalmente, en respuestas anormales ante los eventos estresantes.⁴⁹

Conclusiones

Si bien existen políticas enfocadas en la reducción del consumo de tabaco y las tendencias señalan que la incidencia de tabaquismo disminuirá en los siguientes años, este hábito no deja de ser una amenaza en términos de morbimortalidad, especialmente para los pacientes con asma. Los médicos estamos lejos de atender a una menor cantidad de pacientes con enfermedades relacionadas con él; por el contrario, los novedosos sistemas de liberación de nicotina sin combustión y la inhalación de otras sustancias como marihuana o cocaína posiblemente se conviertan en problemas cotidianos para el clínico, incluso para aquellos que no se dedican primariamente a la neumología.

Desde el punto de vista terapéutico los pacientes con AsTab suelen desarrollar principalmente inflamación T1; sin embargo, no hay razón para no identificar a aquellos con biomarcadores T2 relacionados con respuesta de fármacos específicos. Las terapias dirigidas han demostrado su utilidad principalmente en pacientes no fumadores, pero datos incipientes sugieren que su uso puede ser adecuado en personas con AsTab si cumplen con los criterios específicos para el uso de cada uno de ellos.

Resulta indispensable identificar a los pacientes con mayor riesgo de adicción y evitar en medida de lo posible que se inicien en el consumo de tabaco. Para el paciente con el hábito establecido, se debe insistir enérgicamente, pero sin perder la empatía, en la administración de tratamientos para dejar de fumar. El médico nunca debe perder de vista las múltiples comorbilidades relacionadas con AsTab, su abordaje integral permitirá definitivamente la mejoría en la calidad de vida y los mejores desenlaces.

Es probable que, en un futuro no muy lejano, los pacientes con AsTab deban ser considerados como un fenotipo específico que requiere intervenciones particulares. Mientras no se tenga más información fisiopatológica y se realicen modificaciones específicas a las guías de tratamiento enfocadas a los pacientes con AsTab, deberán seguirse las mismas recomendaciones de manejo farmacológico y no farmacológico empleadas para el abordaje de los pacientes no fumadores.

Fuentes consultadas

- 1.- Thompson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(11):2783-2797.
- 2.- Wang E, Wechsler ME, Tran TN et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020;157(4):790-804.
- 3.- Ryan D, Heatley H, Heaney LG et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1612-1623.e9.
- 4.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Tomado de < <https://ginasthma.org/gina-reports/#:~:text=2022%20GINA%20Report%2C%20Global%20Strategy,on%20the%20GINA%20Science%20Committee>>, consultado el 23 de enero de 2023.
- 5.- Han YY, Zhang X, Wang J et al. Multidimensional assessment of asthma identifies clinically relevant phenotype overlap: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):349-362.e18.
- 6.- Wu D, Lai T, Yuan Y et al. Elevated expression of placental growth factor is associated with airway-wall vascular remodelling and thickening in smokers with asthma. *Sci Rep.* 2017;7:43017.
- 7.- Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1008-1016.
- 8.- Klein DK, Silberbrandt A, Frøssing L et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma. *Eur Respir J.* 2022;60(4):2102446.
- 9.- Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells.* 2022;11(17):2764.
- 10.- Broekema M, ten Hacken NHT, Volbeda F et al. Airway epithelial changes in smokers but not in ex-smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(12):1170-1178.
- 11.- Wu D, Lai T, Yuan Y et al. Elevated expression of placental growth factor is associated with airway-wall vascular remodelling and thickening in smokers with asthma. *Sci Rep.* 2017;7:43017.
- 12.- Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect.* 2013;67(3):169-184.
- 13.- Ham J, Kim J, Sohn KH et al. Cigarette smoke aggravates asthma by inducing memory-like type 3 innate lymphoid cells. *Nat Commun.* 2022;13(1):3852.
- 14.- Mekov E, Nuñez A, Sin DD et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1783-1799.
- 15.- Thompson NC. The role of smoking in asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42(3):615-630.
- 16.- Peng J, Wang M, Wu Y et al. Clinical indicators for asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2567-2575.
- 17.- Barbara SA, Kritikos V, Price DB, Bosnic-Anticevich S. Identifying patients at risk of poor asthma outcomes associated with making inhaler technique errors. *J Asthma.* 2021;58(7):967-978.
- 18.- Hayes-Watson C, Nuss H, Tseng TS et al. Self-management practices of smokers with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional survey. *COPD Res Pract.* 2017;3:3.
- 19.- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM et al. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(3):265-279.
- 20.- Kim SY, Sim S, Choi HG. Active, passive, and electronic cigarette smoking is associated with asthma in adolescents. *Sci Rep.* 2017;7(1):17789.
- 21.- Cruz Lopes L, Zhang Y, Ross S et al. Varenicline for tobacco-dependent adults who are not ready to discontinue use: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(12):2077-2086.
- 22.- Van Schayck OCP, Haughney J, Aubier M et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respir Med.* 2012;106(2):189-196.
- 23.- Pilcher J, Patel M, Reddel HK et al. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high-risk asthma. *Respirology.* 2016;21(5):858-866.
- 24.- Magnussen H, Bugnas B, van Noord J et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008;102(1):50-56.
- 25.- Jabbal S, Kuo CR, Lipworth B. Randomized controlled trial of triple versus dual inhaler therapy on small airways in smoking asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(10): 1140-1147.
- 26.- Price D, Popov TA, Bjemer L et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):763-771.
- 27.- Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1412-1415.
- 28.- Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM et al. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1629-1633.e2.
- 29.- Harrison T, Canonica GW, Chupp G et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2000151.
- 30.- Wenzel SE, Jayawardena S, Graham NMH et al. Severe asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease syndrome – Authors' reply. *Lancet.* 2016;388(10061):2742.
- 31.- Torrego A, Solà I, Munoz AM et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD009910.
- 32.- Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(1):47-55.
- 33.- Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53(12):1730-1735.
- 34.- Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T et al. Long-term benefits of smoking cessation on gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147860.
- 35.- Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(6):689-695.
- 36.- Triggiani M, Patella V, Staiano RI et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(Suppl1):7-11.
- 37.- Sunata K, Kabata H, Kuno T et al. The effect of statins for asthma. A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2022;59(4):801-810.

- 38.- Beuther D, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):661-666.
- 39.- Keselman A, Heller N. Estrogen Signaling Modulates Allergic Inflammation and Contributes to Sex Differences in Asthma. *Front Immunol.* 2015;6:568.
- 40.- Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(3):171-175.
- 41.- Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509-515.
- 42.- Munafò MR, Tilling K, Shlomo YB. Smoking status and body mass index: a longitudinal study. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(6):765-771.
- 43.- Brumpton BM, Camargo CA, Romundstad PR et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):495-502.
- 44.- Yang G, Han YY, Forno E et al. Glycated hemoglobin A1c, lung function, and hospitalizations among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3409-3415.e1.
- 45.- Foer D, Beeler PE, Cui J et al. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):831-840.
- 46.- Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(12):553-561.
- 47.- Lin P, Li X, Liang Z, Wang T. Association between depression and mortality in persons with asthma: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):29.
- 48.- Cardet JC, Bulki AA, Lockey RF. Nonrespiratory Comorbidities in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3887-3897.
- 49.- Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(3):135-174.

Asma severa

Juan Valente Mérida Palacio,
Pablo Manuel Mérida Rodríguez

Introducción

El asma es una enfermedad crónica y no contagiosa que afecta a personas de todas las edades. Se le considera un problema de salud pública a escala global, especialmente en países de bajos y medianos ingresos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en 2019, el asma afectó a 262 millones de personas y causó la muerte de 461 mil personas, con una prevalencia global de 306 millones de casos.¹

De acuerdo con la Global Initiative for Asthma (GINA), el asma severa es un subtipo del asma difícil de tratar, definida como un asma que no se controla a pesar del apego por parte del paciente a una terapia optimizada al máximo y al tratamiento de factores desencadenantes, o que se agrava cuando el tratamiento farmacológico con dosis altas disminuye.²

Por su parte, la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la Sociedad Americana de Tórax (ATS) describieron al asma severa como "un asma que requiere tratamiento con medicamentos sugeridos en los pasos 4 y 5 (altas dosis de corticosteroides inhalados y β -agonistas de acción prolongada o modificadores de leucotrienos/teofilina) durante el año previo, o corticosteroides sistémicos por $\geq 50\%$ del año previo para prevenir que se convierta en no controlable, o que continúe sin control a pesar de la terapia".³⁻⁶

Este subtipo de asma afecta a 5-10% de los adultos y a 20% de los niños con asma, además de ser responsable del 60-80% de la carga económica de la enfermedad, principalmente por prescripción de medicamentos, y de la carga social para quienes la padecen en cuanto a disminución de calidad de vida y muerte prematura. El término asma severa incluye exacerbaciones, mal control de síntomas, función pulmonar disminuida o una combinación de estos factores.^{3-5,7}

Entre las características que presenta el asma se encuentran la inflamación crónica de la vía respiratoria, síntomas clínicos y fisiológicos que incluyen obstrucción variable e hiperreactividad bronquial, cambios estructurales en la vía respiratoria baja de diversa intensidad y variabilidad de la respuesta a la terapia antiinflamatoria con corticosteroides inhalados (ICS).⁷

Por su parte, el asma severa es una enfermedad heterogénea que abarca diferentes endotipos determinados por diversos aspectos que se superponen, entre los que destacan la edad de inicio, manifestaciones clínicas, comorbilidades, grado de inflamación bronquial, respuesta a ICS y evolución de la enfermedad.^{6,7}

Para comprender la patogenia del asma severa es necesario revisar sus diferentes aspectos, que son (1) endotipos, (2) remodelado bronquial, (3) autofagia celular, (4) resistencia a corticosteroides y (5) comorbilidades.⁷

1. Endotipos

El asma severa se ha clasificado, en forma general, con base en un patrón inflamatorio denominado de tipo 2 (T2), el cual está definido por el aumento de citocinas T2 o su expresión genética epitelial, comparada con una población de referencia.^{6,7}

En 1956, el doctor Morrow Brown demostró que la respuesta clínica a los corticosteroides en pacientes con asma crónica persistente se relacionaba con presencia de eosinófilos en esputo; estudios posteriores encontraron que la respuesta clínica a los corticosteroides era mejor en pacientes cuyo esputo contenía más de 3% de eosinófilos, en comparación con aquellos cuyo contenido era menor.⁸

Se consideraba que el asma resultaba de una inflamación provocada por la interacción de aeroalérgenos, que inducía una respuesta Th2 mediada por interleucinas (IL) -4, IL-5 e IL-13 producidas por las células responsables de este tipo de inflamación: células T, basófilos, eosinófilos y mastocitos.

Woodruff y colaboradores encontraron que las IL-4 e IL-13 inducen la señalización epitelial de tres genes: periostin, regulador de canales de cloro e inhibidor de serpin peptidasa, específicamente expresados en personas con asma cuyo mecanismo inflamatorio era del tipo Th2. En estudios posteriores sobre los componentes celulares de la inflamación de la vía aérea de pacientes con asma proporcionaron evidencia para establecer dos endotipos: el eosinofílico, al que denominaron Th2-alto y el no eosinofílico, al que llamaron Th2-bajo.⁹

Por su parte, Kuo y colaboradores estudiaron las transcriptomas en células de esputo de 104 pacientes con asma moderada/severa con patrones moleculares Th2-alto y Th2-bajo. Encontraron tres grupos asociados a transcriptomas o TAC (Transcriptome-Associated-Clusters): TAC1 caracterizado por genes de IL-13/receptores: IL33R, CCR3 y TSLPR, asociado con Th2 alto predominantemente eosinofílico; TAC2 caracterizado por interferón/TFN- α /genes asociados a inflamación y TAC3, caracterizado por genes de vías metabólicas, ubiquitinación (mecanismo de modificación postraducciona de proteínas) y función mitocondrial.¹⁰

a) Endotipo Th2-alto

La inflamación T2 orquestada por el epitelio de la vía aérea es el principal mecanismo fisiopatológico del asma. Implica una compleja interacción de diversos tipos celulares y moleculares. El estudio de Kuo y colaboradores demostró que el grupo TAC1 era rico en genes pertenecientes a IL-13/Th2 y células

innatas tipo 2 (ILC2), además de que se limitaba al asma severa, corticodependencia, exacerbaciones frecuentes, poliposis nasal y obstrucción severa de la vía respiratoria.^{6,9}

Las ILC2 se ven predominantemente en pulmón y son un importante inductor de células T naive CD4+ a células Th2 por medio de liberación de IL-13; actúan como células presentadoras de antígeno y se identifican como una fuente importante de citocinas tipo 2 en los pacientes estudiados. La resistencia de las ILC2 a la acción de los corticosteroides particularmente en presencia de TSLP (Thymic Stromal Lipoprotein), es lo que la relacionaría con asma severa, considerándosele como responsable de la eosinofilia en la vía aérea por medio de la producción localizada de IL-5 e IL-13, a pesar del uso de dosis elevadas de corticosteroides.⁶

Los mastocitos y los basófilos han sido relacionados con una fuente importante de citocinas T2. En pacientes con asma severa se muestra el característico endotipo que contiene triptasa y quinasa, los mastocitos se encuentran elevados y se expresan genes para receptores de algunos tipos de proteínas G que son activados por péptidos antimicrobianos, sustancia P, proteína básica mayor y peroxidasa del eosinófilo, reconocidos por participar en las enfermedades inflamatorias crónicas.⁶

El aumento de la fosforilación de los receptores β -2 adrenérgicos y la resultante disminución en la respuesta broncodilatadora es inducida por la activación de factores de crecimiento derivados de los mastocitos en el músculo liso de la vía respiratoria en asma severa. Los mastocitos de la submucosa han sido asociados con el aumento de las exacerbaciones graves y la inflamación submucosa en niños con asma severa.^{6,10}

La respuesta de la IgE inducida por la exposición a aeroalérgenos, además del proceso inflamatorio de la vía aérea, impacta también en el remodelado en los fenotipos de asma severa alérgica; los niveles de prostaglandina D2 y el cisteinil leucotrieno E4 se encuentran elevados en el lavado broncoalveolar en pacientes con asma no controlada con este endotipo. Otras moléculas como factores quimiotácticos expresadas en células Th2 (CRTH2) se expresan también en eosinófilos, basófilos y mastocitos, provocando una mayor presencia de linfocitos T CD8+ CRTH2+ (Tc2) secretores de citocinas Th2 en pacientes con asma severa.⁶

b) Endotipo Th2-bajo

Este endotipo del asma severa está asociado con el aumento de la gravedad y del remodelado de la vía aérea, así como con una menor respuesta al tratamiento antiinflamatorio.⁶ Su inmunopatogénesis involucra diversas anomalías neutrofílicas intrínsecas, activación de las vías del infamosoma y de la IL-17.¹¹ La inflamación neutrofílica de la vía aérea se acompaña de un aumento en la colonización bacteriana y trampas de neutrófilos extracelulares (NET) y sus productos, como DNA extracelular, relacionadas con diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes que activan la respuesta inmune innata, en particular la caspasa 1 y la IL-1 β como parte de la activación del inflammasoma. Dicha asociación puede contribuir a la pobre respuesta a corticosteroides observada en estos pacientes.

El hallazgo de neutrófilos activados en muestras de esputo y de lavado broncoalveolar de pacientes con asma severa con neutrofilia se asocia con una respuesta inmune no T2. La activación del inflammasoma se relaciona con un aumento en la morbilidad de pacientes con este endotipo no Th2 o Th2-bajo y resulta en un mal control clínico, historia de bronquitis crónica y una menor respuesta a corticosteroides.^{6,12,13} Otros procesos biológicos se encuentran aumentados en este endotipo neutrofílico, como las respuestas de la matriz de la metaloproteinasas 9, la mucina y el estrés oxidativo.⁶

Se han demostrado genes característicos en este endotipo que incluyen quimiocinas inducibles de IL-17, quimiotácticos de neutrófilos, monocitos y células T, así como respuesta a infecciones bacterianas, en particular la señalización de receptores tipo toll (TLR).

El estudio de Kuo y colaboradores reforzó la participación de este patrón inflamatorio, en donde se encontró que los TAC2 estaban enriquecidos con genes de interferón, factor de necrosis tumoral (TNF), inflammasoma y patrón de vías de reconocimiento, además de un mayor nivel de neutrofilia en esputo, elevación de proteína C reactiva y alta prevalencia de dermatitis atópica.^{6,10}

La vía de señalización de Th17, reguladora del reclutamiento de neutrófilos en la vía respiratoria, es un mecanismo clave en el desarrollo del asma severa, ya que se observan elevados niveles de citocinas Th17 (IL-17 e IL-17F) en biopsias bronquiales de pacientes con este subtipo de asma,¹⁴ por lo que esta interleucina se considera como un factor independiente para el desarrollo de asma severa.⁶

En modelos murinos experimentales, la inhibición de la IL-17 contribuyó a la disminución de la inflamación, del remodelado de la matriz extracelular y del estrés oxidativo inducidos por la endotoxina bacteriana o lipopolisacárido (LPS).¹⁵

c) Endotipo mixto

Existe un subgrupo de pacientes con asma severa que presenta positividad dual a ambos endotipos, con células Th1/Th17 y Th2/Th17 acumuladas en la vía respiratoria. Esto se asocia con resistencia a corticosteroides, asma severa e inflamación predominantemente neutrofílica en la vía respiratoria. La vía de la IL-1 β es crítica para el asma Th2/Th17, mientras que la IL-1 α está involucrada con el patrón de asma Th2/Th17-bajo.¹⁶

Con base en el conocimiento previo de que las células Th2 con estimulación específica producían citocinas Th1, y que estudios posteriores demostraron una interconversión de linfocitos T reguladores y

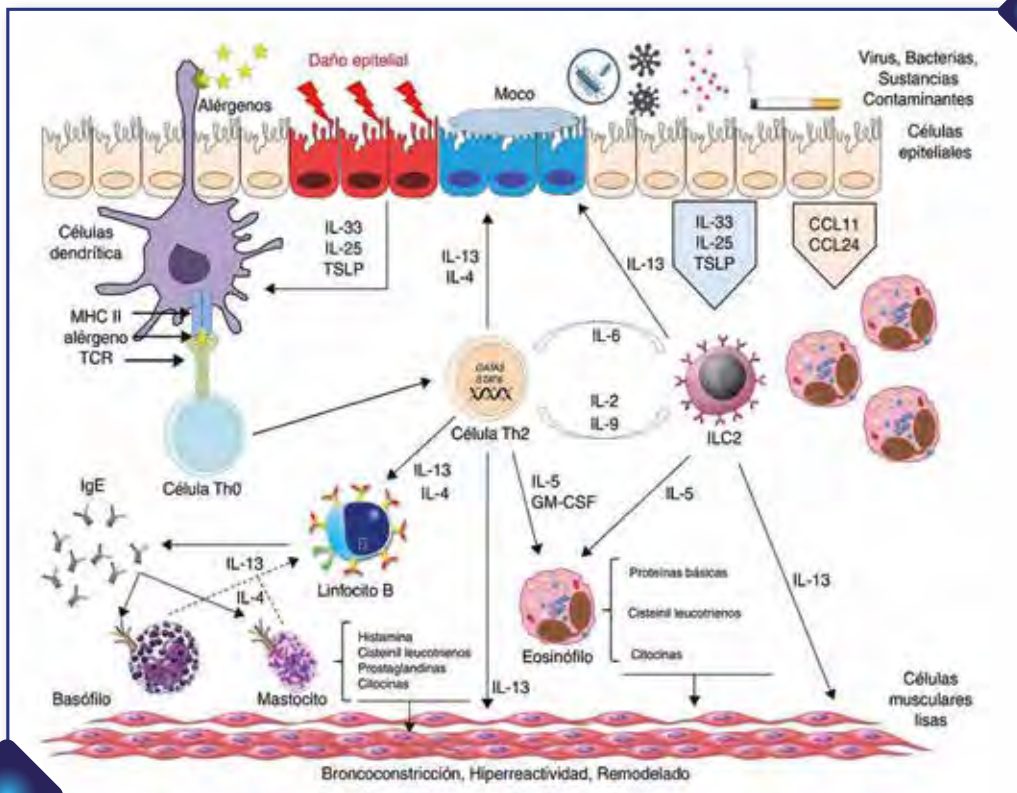


Figura 1. Fisiopatología del asma severa.
Fuente: modificado de Muñoz et al., 2018.⁷³

linfocitos Th17, además de la presencia de positividad dual Th2/Th17 de linfocitos en líquido de lavado broncoalveolar en pacientes asmáticos y sanos, relacionados con diversos factores ambientales como infecciones, múltiples elementos químicos y físicos todos ellos desencadenantes de crisis asmáticas, Irvin y colaboradores concluyeron que varios de estos factores pueden desencadenar una respuesta inflamatoria Th17, por lo que la presencia de células duales Th2/Th17 positivas puede relacionarse con la resistencia a los glucocorticoides (GC), una mayor obstrucción de la vía aérea e hiperreactividad bronquial.¹⁶

Por su parte, Liu y colaboradores encontraron que 60% de estos pacientes con patrón neutrofílico presentaban infecciones subclínicas. El subtipo de asma Th2/Th17-bajo demostró un patrón inflamatorio mixto con 45% asma neutrofílico y 55% asma pauci-inflamatorio, contrastando con los subgrupos de asma Th2 predominante y Th2/Th17 predominante.¹⁷

En el estudio de Kuo y colaboradores, el TAC3 representaba al grupo paucigranulocítico con un nivel normal o ligeramente elevado de eosinófilos en esputo, mejores valores del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), menor prevalencia de asma severa y una menor dependencia de los corticosteroides (**Figura 1**).¹⁰

2. Remodelado bronquial

El epitelio bronquial representa la interfase entre el medio ambiente y el tejido de la pared de la vía aérea. La inflamación que define al asma es una alteración que involucra la vía aérea conductiva y se caracteriza por la infiltración de diversas células en el epitelio bronquial; causando el daño característico de la enfermedad.¹⁸

Otro aspecto importante del asma son los cambios estructurales que involucran a los diferentes componentes de la pared bronquial. Existe evidencia de que el epitelio de la vía respiratoria del paciente es anormal, con una susceptibilidad aumentada a sufrir daño por elementos ambientales, como alérgenos, virus, bacterias, hongos, humo de tabaco y diversos contaminantes químicos intra y extramuros, además de una incapacidad de reparación asociada con la alteración de unidad tráfico epitelial-mesenquimal (EMTU), haciendo a la submucosa susceptible a la remodelación, así como a una desviación inmunológica hacia el endotipo Th2, favoreciendo así la obstrucción bronquial.^{18,19}

El remodelado bronquial se refiere a la reestructuración de la vía aérea tanto grande como pequeña en asma. Estos cambios estructurales incluyen fibrosis subepitelial, de la musculatura lisa, hipertrofia de células goblet y glándulas mucosas, neovascularización y pérdida de la integridad epitelial (**Figura 2**).^{19,20}

Las modificaciones fisiopatológicas provocan cambios en la composición y organización estructural de los elementos celulares y moleculares que integran la vía respiratoria. Como resultado, los pacientes con asma presentan engrosamiento de las paredes bronquiales que condiciona estrechamiento de la luz bronquial, hiperreactividad e hipersecreción de moco. Por tanto, el remodelado de la vía aérea contribuye a una mala evolución en los pacientes con asma.⁶

En un estudio histopatológico comparativo de biopsias bronquiales en pacientes con asma intermitente, moderada/severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pacientes sanos como control, Benayoun y colaboradores²¹ concluyeron que los marcadores histopatológicos de severidad son la acumulación de fibroblastos y la hiperplasia e hipertrofia de la musculatura lisa peribronquial, y son los determinantes selectivos del asma severa y la distinguen de los tipos más leves de la enfermedad; concluyendo que el daño epitelial, la infiltración de granulocitos en la submucosa bronquial y el engrosamiento de esta, son marcadores selectivos de este subtipo de asma.

- Cambios en el epitelio
- Aumento de la secreción de moco por las células calciformes
- Incremento en la producción de citocinas y quocinas por las células epiteliales
- Inflamación de la submucosa
- Engrosamiento de la capa muscular de la vía aérea con incremento del tamaño, número y funciones de la musculatura lisa bronquial
- Incremento del número de fibroblastos/miofibroblastos activados
- Fibrosis subepitelial
- Cambios vasculares, principalmente en la vía aérea grande



Engrosamiento y mayor rigidez de la vía aérea



Menor respuesta al tratamiento y mayor obstrucción bronquial

Figura 2. Cambios en la vía aérea característicos de la remodelación en el asma.
Fuente: modificado de Sánchez Cuéllar et al., 2013.⁷⁴

La fibrosis subepitelial se ha documentado en todos los grados de severidad del asma y en niños con asma difícil de tratar; clínicamente, el engrosamiento de la capa subepitelial tiene una correlación directa con la calificación clínica e inversa con la función pulmonar. Junto con la hipertrofia de la musculatura lisa, estas son las características patológicas más difíciles de tratar debido a que muestran progresión a pesar del tratamiento, siendo responsables en una gran proporción de la obstrucción fija al flujo de aire y de la severidad del asma.⁶

Diversos elementos del proceso inflamatorio actúan en el daño epitelial, entre ellos las proteínas de unión intercelular del epitelio bronquial Zo-1 (Zonula occludens-1) y Cldn-18 (Claudin-18) que se encuentran subexpresadas en los tres endotipos de asma severa, provocando la disrupción epitelial, mientras que en el endotipo neutrofílico (Th2-bajo) la proteína de unión intracelular epitelial Cldn-4 (Claudin-4) se encuentra sobreexpresada de manera característica.⁶

También se ha encontrado que las citocinas-IL-1 β del eje inflamatorio/Th17/neutrofílico obstaculizan transitoriamente la función de la barrera epitelial. Las ILC2 afectan la unión intercelular epitelial afectando la integridad de la barrera bronquial a través de la IL-13 en pacientes con asma. El exudado microvascular de proteínas plasmáticas proporciona una red rica en neutrófilos y una red de fibrina-fibronectina que cubre los espacios denudados.²² El eje del TLR3/factor nuclear kappa B/ReA en el pulmón también amplifican el exudado durante el remodelado de la vía aérea.⁶

El epitelio dañado de la vía aérea asmática libera diversas proteínas denominadas alarminas, que incluyen a las citocinas TSLP, IL-33 e IL-25 como reguladores importantes de la respuesta T2 para la activación de células dendríticas e ILC2 que, al mismo tiempo, median la resistencia a los corticosteroides.⁶ Con esta

evidencia, se considera que la extensión y grado del daño epitelial desempeña un papel fundamental en la severidad de asma.

Las células goblet son las principales secretoras de moco en la superficie del epitelio bronquial y forman parte esencial del mecanismo de defensa de primera línea de la vía respiratoria.¹⁸

En el asma, el marcado aumento del número de células goblet y glándulas submucosas (hiperplasia), la disminución de glándulas serosas y de células ciliadas y, posiblemente, de células claras (metaplasia) como respuesta adaptativa al daño ocasionado, provocan un aumento en la secreción de moco que lleva a obstrucción y, junto con el estrechamiento de la vía respiratoria por engrosamiento de la pared bronquial, se limita la función respiratoria y causa exacerbaciones asmáticas severas.^{6,18} Estos cambios de remodelado e hipersecreción de moco se han encontrado especialmente en pacientes que fallecieron de un ataque severo de asma, y en donde se encontraron cambios histológicos inflamatorios mínimos.²³

Grainge y colaboradores evaluaron experimentalmente el efecto de la broncoconstricción repetida sobre la estructura muscular de los bronquios y encontraron que induce el remodelado bronquial independientemente de la presencia de inflamación, reportando un aumento en el TNF- β generado por las células epiteliales como factor de crecimiento crucial en el evento, induciendo la transformación de fibroblastos y estimulando la síntesis de colágena.²⁴

3. Autofagia


La autofagia es un importante mecanismo intracelular que mantiene la homeostasis celular, tiene el potencial de influenciar la respuesta de defensa innata y promover la muerte celular; junto con la degradación vía lisosomal de diversos péptidos, proteínas oxidadas, organelos citoplásmicos anormales o patógenos intracelulares potencialmente dañinos para la célula, los sustratos citosólicos son eliminados y una parte reciclada para su reaprovechamiento.²⁵⁻²⁷

Poon y colaboradores²⁶ examinaron biopsias con microscopia electrónica encontrando la presencia de autofagosomas en fibroblastos y células epiteliales en pacientes con asma moderada/severa, asociada con el alelo G de rs12212740 en ATG5, gen relacionado con la formación de autofagosomas.

Estudios posteriores han encontrado que BECN1 está sobreexpresado en el epitelio bronquial y células ciliadas, lo que sugiere que es importante en la nucleación de los autofagosomas y puede estar relacionado con la ciliofagia.²⁷ También se han encontrado niveles elevados de autofagia en esputo, granulocitos, eosinófilos periféricos y células sanguíneas periféricas en pacientes con asma severa, pero no en pacientes con asma moderada ni en los controles sanos.²⁸

Las concentraciones basales del TGF- β (factor de crecimiento de transformación- β) se encuentran elevadas en pacientes asmáticos y han sido relacionadas con la remodelación bronquial mediante la activación de fibroblastos y células de la musculatura lisa, que inducen subsecuentemente la liberación de proteínas de la matriz extracelular pirogénica, esto sugiere que la autofagia promueve el remodelado de la vía aérea causado por el TGF- β ; aunque la autofagia es un mecanismo de homeostasis tisular, en presencia de niveles aumentados de TGF- β se torna disfuncional, fomentando la progresión del remodelado de la vía aérea, por lo que actualmente se considera que su inhibición es un objetivo de interés terapéutico en el asma severa.²⁶

La autofagia se torna relevante por ser un mecanismo homeostático protector, por eliminar los componentes celulares dañados debido a la inflamación o a las especies reactivas de oxígeno (RO), pero también puede ser perjudicial debido a la activación autofágica de la fibrosis o de la proliferación celular. Un aspecto selectivo de la autofagia es la eliminación de las



mitocondrias dañadas (mitofagia) que, si no se controla, activará la señalización apoptótica celular, disminuyendo el número de mitocondrias funcionales, además del daño celular.³¹

4. Disfunción mitocondrial

Las alteraciones estructurales de la vía aérea ocurren en respuesta a influencias funcionales y ambientales. El estrechamiento de la vía aérea debido al engrosamiento de la pared a partir del aumento en la proliferación celular y la fibrosis se encuentra en diversas enfermedades pulmonares, como asma, bronquitis y EPOC. En presencia de estas enfermedades, ocurren procesos genéticos, proteómicos y fisiológicos en las células estructurales (epiteliales, fibroblastos y músculo liso) que, en conjunto con los efectos modulantes de alérgenos, contaminantes, humo de cigarro e inflamación, contribuyen a los cambios estructurales y funcionales de la vía aérea.

En el asma, además del estrechamiento de la vía aérea debido al engrosamiento de la pared a partir del aumento en la proliferación celular y la fibrosis, se ha identificado que, en respuesta a estímulos alérgicos, ocurre una alteración en la estructura, expresión proteica y función mitocondrial que resulta en disfunción de la función mitocondrial.

La función de las mitocondrias es de proveer de energía a las células mediante la síntesis de adenosin trifosfato (ATP), esto a partir de la degradación de carbohidratos (glucólisis) y ácidos grasos (β -oxidación), proceso llamado respiración celular, cuya adaptación en situaciones de estrés celular es crítica para la supervivencia celular en el largo plazo.^{28,29}

En el proceso de respiración celular se generan RO altamente oxidantes, las cuales cumplen funciones fisiológicas, pero que en exceso resultan perjudiciales para otros organelos, pues alteran la homeostasis. Se sabe que la inflamación que ocurre en el asma eleva los niveles de RO de manera perjudicial para la vía respiratoria debido a que aumentan la expresión y liberación de citocinas inflamatorias, activan vías de señalización, promueven la proliferación celular, la producción de matriz extracelular y la desregulación del calcio (CA²⁺).

A su vez, la inflamación y las RO afectan la morfología y la función mitocondrial, creando un círculo de disfunción en la vía respiratoria. Al dañarse las mitocondrias por el exceso de RO y de citrinas inflamatorias, estas se lisan, liberando múltiples moléculas (DAMP) que normalmente actúan como moléculas señalizadoras que activan a receptores de reconocimiento de patógenos, como los tipo Toll, que inducen mayor inflamación. Algunos ejemplos de DAMP son el ADN mitocondrial (ADNmt), que puede activar la vía del inflammasoma, lo que resulta en una cascada de citocinas proinflamatorias; el ATP también puede actuar como DAMP cuando se libera en exceso activando el inflammasoma, liberando ADNmt al citosol, aumentando las RO mitocondriales y su disfunción. Otros DAMP menos estudiados son la cardiolipina y el succinato, capaces de activar el inflammasoma.²⁹

Actualmente se considera que la disfunción mitocondrial es parte importante de la fisiopatología del asma severa, debido a que, junto con la autofagia, participa en diversos aspectos como la fibrosis, la proliferación apoptótica, en la respuesta al estrés oxidativo, en la regulación del CA²⁺ y en la contractilidad de la vía aérea.²⁹⁻³¹

5. Resistencia a corticosteroides

Los glucocorticoides (GC) actúan uniéndose a su receptor intracelular (GR α), que se transloca al núcleo por medio de proteínas chaperonas, uniéndose a diversos elementos localizados en la región promotora de

genes corticorresponsivos que bloquean la formación de citocinas proinflamatorias o estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias.³⁶

Una de las características del asma severa es el fracaso en cuanto a lograr el control sintomático, aun a pesar del uso de terapia inhalada en dosis elevadas. Los glucocorticoides inhalados (GCI) son la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio en asma, ya sea solo o en combinación con broncodilatadores de acción prolongada. Resultan altamente efectivos en los pacientes que los utilizan de manera regular, pues modulan la respuesta de citocinas T2 y la inflamación que producen. Sin embargo, su amplio espectro ocasiona que su acción antiinflamatoria sea inespecífica, y la necesidad de usar dosis elevadas por periodos prolongados se asocia con múltiples efectos colaterales.^{6,32}

Aunque los mecanismos moleculares de la resistencia a los GC del asma severa aún no han sido completamente dilucidados, se sabe que están estrechamente relacionados con los endotipos no eosinofílicos de la enfermedad (T2 bajo), y con frecuencia involucran la activación de la respuesta inmune innata, particularmente las respuestas asociadas con los genes TLR2, TLR4 y NLRP3, induciendo la respuesta del complejo inflamasoma/IL-1 β . Los GCI son lipofílicos, por lo que se difunden en el tejido respiratorio, se unen a su receptor citosólico GR, codificado por el gen NR3C1, y sus efectos antiinflamatorios son mediados por la isoforma receptor GR- α intracitoplásmica vía factor de transcripción ligando dependiente, que regula la transcripción, mientras que la isoforma receptor GR- β localizado en el núcleo, actúa como un regulador negativo de dicho proceso.³³

Entre los mecanismos identificados con la resistencia a GC en pacientes con asma destacan la disfunción del GR- α , el aumento en la expresión de GR- β o una unión defectuosa del glucocorticoide a su receptor.³⁴ Se ha reportado que las citocinas Th17, mediadoras de inflamación neutrofílica, aumentan la expresión de GR- β en células epiteliales evitando la degradación de su ácido ribonucleico mensajero (ARNm), lo que ha sido demostrado como mecanismo relacionado en pacientes con obesidad y asma.⁶

Otros mecanismos asociados con la resistencia a los GC son la deficiencia de vitamina D, Mahboub y colaboradores observaron que la expresión sérica del gen NR3C1 se encontraba disminuida en pacientes con asma severa. Al suplementar con esa vitamina, aumentó significativamente la expresión de GR- α , sin modificar la expresión de GR- β y disminuye los niveles séricos de IL-17F e IL-4, ambas relacionadas con la inflamación T2 baja y T2 alta, respectivamente.³⁵

Zhang y colaboradores demostraron la acción potenciadora de los efectos antiinflamatorios de la vitamina D en monocitos de pacientes con asma severa mediante la inducción de MPK-1 (mitogen proteín kinas-1) y el aumento de su respuesta inductora por dexametasona.³⁶

Las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) también han sido involucradas en la resistencia a los GC; diversos estudios han encontrado que la IL-33 induce una respuesta inmune tipo 2, inflamación eosinofílica e hiperreactividad bronquial. Se han identificado células cooperadoras naturales (NH) pertenecientes al grupo de ILC2 en tejido adiposo y en tejido pulmonar que producen grandes cantidades de citocinas tipo 2, IL-5 e IL-13.

Kabata y colaboradores demostraron que la proliferación y producción de citocinas tipo 2 de las células NH es bloqueada por efecto de los GC, pero en presencia de TSLP este eje IL33/células NH se convierten en resistentes a dicho efecto.³⁷ La respuesta inmune innata tipo 2 que ocurre en la vía respiratoria se acompaña de hiperplasia de células goblet con exceso de producción de moco, ocasionada por la acción de la IL-33 y linfocitos cooperadores nativos miembros del grupo de las ILC2 y objetivo de acción principal de la IL-33, encontrando que la resistencia a los GC era el resultado de la inflamación de la vía respiratoria causada por la sensibilización y exposición a alérgenos que era inducida por el eje IL-33/células NH. La TSLP sintetizada durante la inflamación de la vía respiratoria desempeña un papel primordial en la inducción de la resistencia a los GC por las células cooperadoras

naturales *in vitro* e *in vivo* vía el control de la fosforilación del STAT 5 y expresión de Bcl-xL en las células cooperadoras, que las protegen de la apoptosis.³⁷

La heterogeneidad de esta forma de asma y el pobre entendimiento de los mecanismos patológicos involucrados dificultan la identificación de posibles agentes terapéuticos y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.³³

6. Comorbilidades

Diversas comorbilidades (**Tabla 1**) son asociadas con frecuencia al asma severa, complicando su manejo y su pronóstico, pues contribuyen al mal control de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.^{5,38} A pesar de su frecuencia, no existe un consenso en relación con su definición en la literatura médica. Algunas veces son definidas como condiciones coexistentes, otras como conexiones causales e, incluso, llegan a utilizarse ambas definiciones a la vez.

El uso de GC en dosis elevadas por largos periodos lleva al desarrollo de morbilidad inducida por sus efectos colaterales (comorbilidades iatrogénicas), como osteopenia, osteoporosis, glaucoma, alteraciones digestivas, enfermedad cardiovascular, nefropatía, hipertensión arterial, obesidad y cataratas, lo que provoca a su vez incremento en la carga de la enfermedad, siendo el grupo etario mayor de 70 años el que más riesgo presenta.³⁸ De acuerdo con la British Thoracic Difficult Asthma Registry, 93% de los pacientes con asma severa tratados con GC tiene al menos un efecto colateral asociado con este medicamento (**Tabla 2**).⁴¹

Algunas comorbilidades, como la apnea obstructiva del sueño, bronquiectasias, EPOC u obesidad pueden ser diagnosticadas a tiempo, pero otras suelen permanecer sin diagnóstico. Si no son tratadas, las comorbilidades pueden agravar los síntomas de la enfermedad y que el pronóstico sea peor. El manejo adecuado de las comorbilidades mejora la evolución del asma y optimiza el tratamiento, evitando también el sobreuso de los medicamentos.³⁸⁻⁴⁰

Tabla 1. Comorbilidades en asma severa

Dominio pulmonar	Dominio extrapulmonar
Apnea obstructiva del sueño	Depresión
Rinosinusitis alérgica y no alérgica	Ansiedad
Rinosinusitis crónica	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
EPOC	Enfermedad cardiovascular
Aspergilosis broncopulmonar	Enfermedades metabólicas
Bronquiectasias	Obesidad
Respiración disfuncional	Disfunción de cuerdas vocales

Fuente: modificado de Rogliani et al., 2020.³⁸

Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades en asma severa

Comorbilidad	%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	17-74
Rinoconjuntivitis alérgica	70
Respiración disfuncional	19-52
Disfunción de cuervas vocales	32-50
Rinosinusitis crónica / poliposis nasal	50
Bronquiectasias	25-40
Obesidad	37
Apnea obstructiva del sueño	31
Ansiedad / depresión	4-17
Aspergilosis broncopulmonar	1-2

Fuente: modificado de Porsbjerg et al. 2017.⁴³

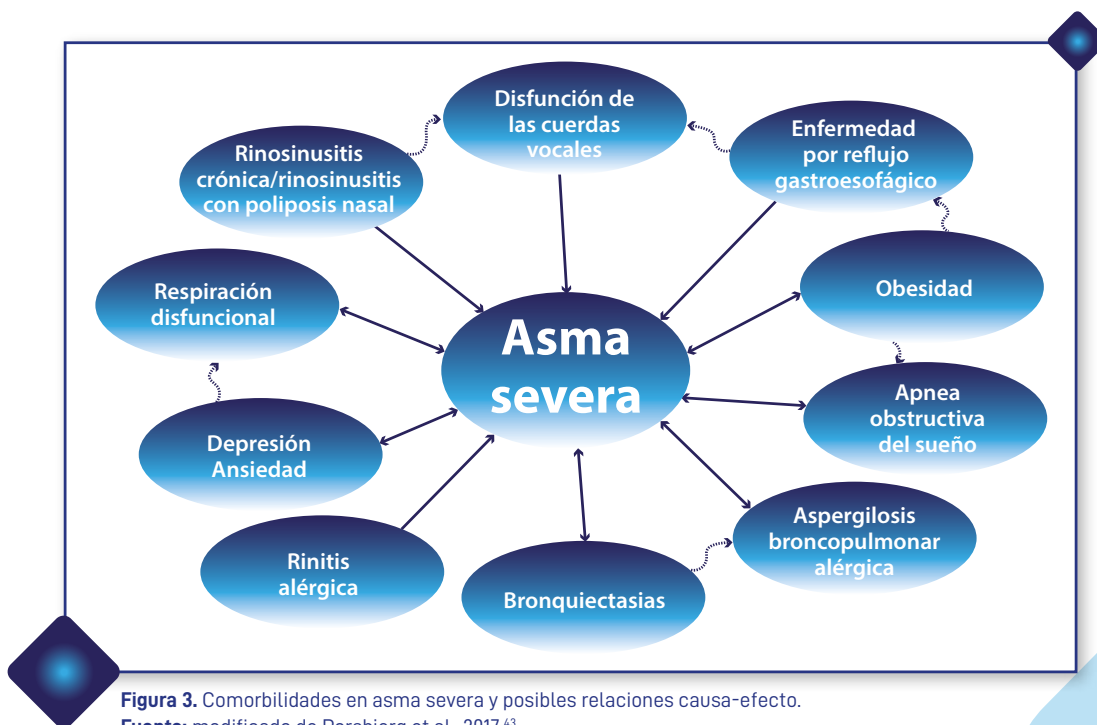



Figura 3. Comorbilidades en asma severa y posibles relaciones causa-efecto.
Fuente: modificado de Porsbjerg et al., 2017.⁴³



Las comorbilidades pueden dividirse en dos grandes dominios: el dominio pulmonar y el dominio extrapulmonar. El primero abarca alteraciones de la vía respiratoria alta (apnea obstructiva del sueño, rinitis alérgica y no alérgica, rinosinusitis crónica, poliposis nasal) y alteraciones de la vía respiratoria media y baja (EPOC, aspergilosis broncopulmonar y sensibilización micótica, bronquiectasias y alteraciones de la respiración). Por su parte, el dominio extrapulmonar abarca comorbilidades como depresión, ansiedad, reflujo gastroesofágico, obesidad y enfermedades cardiovasculares y metabólicas³⁸ (tablas 1 y 2).

Es importante comprender la relación causa-efecto que existe entre el asma severa y cada comorbilidad en específico, pues ayuda a predecir el impacto que tendrá el tratamiento establecido, así como identificar la etiología de la comorbilidad y sus exacerbaciones de origen no asmático, como la obesidad, que afecta tanto al asma como a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y a la apnea obstructiva del sueño^{42,43} (Figura 3).

Diagnóstico

De acuerdo con la Iniciativa Global del Asma (GINA), para definir los términos de "asma de difícil control" y "asma severa" es necesario comprender el término de "asma no controlada", que incluye una o ambas características.⁶⁸

1. Mal control sintomático: síntomas frecuentes y uso constante de medicamentos aliviadores, limitación de la actividad física y despertares nocturnos.
2. Exacerbaciones frecuentes (≥ 2 veces al año), necesidad del uso de glucocorticosteroides orales o exacerbaciones que ameriten hospitalización (≥ 1 por año).

El asma no controlada puede diagnosticarse con los siguientes datos:

- Test de control de asma (ACT) < 20 o Cuestionario de control de asma (ACQ) > 1.5 .
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticosteroides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FCV < 0.7 o FEV1 $< 80\%$ del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%).⁶⁸

Deben catalogarse en dos grupos los factores externos que por sí solos pueden causar mal control:

a) *Adhesión terapéutica y técnica inhalatoria.* Hasta 50-80% del asma severa no controlada está ocasionada por un inadecuado apego o una técnica deficiente de inhalación. Por eso debe evaluarse el apego con cuestionarios validados y verificar la técnica inhalatoria.⁶⁸

b) *Comorbilidades y agravantes.* Diversas enfermedades o procesos concomitantes contribuyen al mal control de la enfermedad. Se ha constatado que 92.3% de los pacientes con asma severa padece alguna de estas, las más prevalentes son las enfermedades cardiovasculares, el reflujo gastroesofágico, la obesidad, la depresión y la ansiedad.⁶⁸ En el abordaje inicial de un paciente con asma severa lo más importante es la historia clínica. Esta debe ser extensa y enfatizar la búsqueda de síntomas, exacerbaciones y pobre calidad de vida.⁴⁴ Entre los factores que deben interrogarse y descartar, destacan:

- » Técnica incorrecta del uso del inhalador.
- » Poco o mal apego al tratamiento.

- » Comorbilidades que incluyen obesidad, reflujo gastroesofágico, rinosinusitis crónica y apnea obstructiva del sueño.
- » Factores de riesgo modificables y desencadenantes en el hogar o el trabajo, incluyendo tabaquismo, exposiciones ambientales, exposición a alérgenos, uso de β bloqueadores o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- » Uso excesivo de β agonistas de acción corta.
- » Efectos secundarios de medicamentos.
- » Ansiedad, depresión y problemas sociales.

A partir de la identificación de las comorbilidades, el diagnóstico clínico para el asma severa deberá enfocarse en descartar, mediante diversas pruebas clínicas y de gabinete, la o las patologías que conforman el diagnóstico diferencial (**tablas 3 y 4**). Estas patologías suelen ser grandes imitadoras de los síntomas del asma y entorpecerán el diagnóstico rápido y preciso.⁴⁴⁻⁴⁶

En la exploración física debe prestarse atención de manera dirigida a cuatro zonas: vía aérea superior, cuello, tórax cardiorrespiratorio y piel para detectar posibles comorbilidades⁴⁴ (**Tabla 5**).

Como en todas las formas de asma, la espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección para esta enfermedad. Los principales parámetros para determinar son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC); sus valores de referencia deben adecuarse a la edad, estatura y etnia/raza de cada paciente.⁶⁸ En el asma severa, la espirometría presentará una limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1 /FVC < 0.7 o FEV1 < 80% del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).⁶⁸

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de asma severa en pediatría

Síntomas	Causa / diagnóstico diferencial
Respiración disfuncional / disfunción de cuerdas vocales	Obstrucción / compresión de las vías aéreas centrales
Bronquiolitis	Cuerpo extraño
Microaspiraciones recurrentes, reflujo, disfunción de la deglución	Malformaciones congénitas, incluyendo anillo vascular
Prematurez y patología pulmonar relacionada	Traqueobroncomalacia
Fibrosis quística	Tumores
Inmunodeficiencia congénita o adquirida	Masa en mediastino / nódulo linfático engrandecido
Discinesia ciliar primaria	Enfermedad pulmonar intersticial
Enfermedad congénita cardíaca	Enfermedad del sistema conectivo

Fuente: modificado de Porsbjerg et al., 2017⁴³ y Barria et al., 2018.⁴⁴



Tabla 4. Diagnóstico diferencial de asma severa en adultos

Síntomas	Diagnóstico diferencial
Falta de aire disfuncional / disfunción de las cuerdas vocales	Neumonitis por hipersensibilidad
Afección pulmonar obstructiva crónica	Síndromes hipereosinofílicos
Hiperventilación con ataques de pánico	Embolia pulmonar
Bronquiolitis obliterante	Traqueobronquitis herpética
Insuficiencia cardíaca congestiva	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Reacción adversa al fármaco (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)	Lesión endobronquial / cuerpo extraño (por ejemplo, amiloide, carcinoide, estenosis traqueal)
Bronquiectasias / fibrosis quística	Traqueobroncomalacia adquirida
Síndrome de Churg-Strauss	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: modificado de Porsbjerg et al., 2017⁴³ y Barria et al., 2018.⁴⁴

Tabla 5. Exploración física en asma severa

Zona	Datos que buscar
Vía aérea superior	Obstrucción nasal, poliposis, sinusitis, rinitis alérgica
Cuello	Bocio, adenopatías, masas, desviación de la tráquea
Tórax (cardiopulmonar)	Sibilancias difusas o localizadas, signos de insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar
Piel	Vasculitis, sarcoidosis, dermatitis atópica, acropaquía

Fuente: modificado de Barria et al., 2018.⁴⁴

Se ha propuesto el estudio de la inflamación de la vía aérea por medio del esputo en el asma severa donde la eosinofilia (>3%) sería un predictor de respuesta a esteroides;⁴⁶ sin embargo, existe controversia de su verdadera utilidad en la práctica clínica. El predominio de neutrófilos en el esputo en asma severa se debe a una inflamación por mecanismos aún no bien descritos. El mecanismo de la neutrofilia podría estar asociado con una vía inflamatoria no-Th2, con aumento de la expresión de genes de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), colonización por bacterias y ciertas alteraciones en la fagocitosis.⁴⁹

El análisis de óxido nítrico (FeNO) en aire exhalado es una medición no invasiva disponible en la práctica clínica para medir la inflamación bronquial del fenotipo alérgico relacionada, en parte, con la inflamación eosinofílica.⁵⁵ Aunque tanto la FeNO como los eosinófilos son parte de la cascada inflamatoria T2, ambos biomarcadores están regulados por diferentes vías inflamatorias. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en >40 ppb en adultos que no estén tomando GC. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en los pacientes no fumadores que no utilizan GCI, especialmente si se asocia con un FEV1 reducido. En asma severa se ha utilizado para determinar el endotipo no T2 cuando el FeNo es mayor a 20ppb.⁶⁸

El estudio de imágenes en asma severa debe incluir al menos la radiografía de tórax, en caso de compromiso del parénquima pulmonar o presentación clínica atípica en adultos y niños se recomienda una evaluación con tomografía computarizada de tórax de alta resolución. La recomendación de estudio con imágenes de alta resolución se basa en la necesidad de descartar diagnósticos diferenciales ya mencionados.⁴⁴

El test de Manitol es una prueba de tipo indirecto que tiene la ventaja de su seguridad. La especificidad del manitol en el diagnóstico de asma es de 95% y la sensibilidad de 60%, pudiendo aumentar a casi 90% si se excluyen a los pacientes con tratamiento con GC.⁴⁸ Las provocaciones indirectas de las vías respiratorias, como el manitol, miden la hiperreactividad de la vía aérea al promover la liberación de mediadores endógenos de las células inflamatorias de la vía respiratoria, lo que provoca broncoconstricción.

A diferencia de la provocación directa, como la metacolina o la histamina que actúan sobre el músculo liso de la vía respiratoria, la hiperreactividad de la vía aérea indirecta está más estrechamente asociada con inflamación de las vías respiratorias en pacientes con asma persistente. La prueba de provocación bronquial indirecta con manitol identifica el asma con un alto grado de especificidad.⁴⁹

Diagnóstico por fenotipo

Ya establecido el diagnóstico de asma severa, debe identificarse el fenotipo específico de cada paciente para lograr un diagnóstico preciso. Para esto, el paciente deberá ser valorado a lo largo de, al menos, seis meses por un especialista. El fenotipo se define como una característica observable del asma severa que puede estar asociada con mecanismos subyacentes a los que se les denomina endotipo (**Tabla 6**).⁶⁸

Es importante realizar una diferenciación entre fenotipos y comorbilidades, ya que se acompañan y complican el asma, volviendo su manejo diferente en cada caso. Los subtipos de los fenotipos (endotipo) son útiles para caracterizar y predecir enfermedades, gravedad, progresión y respuesta al tratamiento, también puede ayudar a identificar objetivos de tratamiento.⁵⁰

Para la diferenciación de los fenotipos se utilizan diversos biomarcadores, así como la historia natural de la enfermedad, su fisiopatología y las características clínicas (**Tabla 7**). Se han definido dos patrones inflamatorios o endotipos: T2 (presente en el asma alérgica y en la eosinofílica) y no T2. En la práctica clínica destacan estos tres fenotipos de asma severa y su diferenciación tendrá implicaciones en el tratamiento médico.⁶⁸

Tabla 6. Fenotipo: características clínicas y biomarcadores

Características clínicas	Historia natural Edad de inicio Síntomas alérgicos Afección de vía respiratoria superior Índice de masa corporal (IMC) Enfermedad exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA) Función pulmonar Respuesta terapéutica
Biomarcadores	Eosinófilos en sangre y esputo Inmunoglobulina E (IgE) Fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) Neutrófilos en esputo

Fuente: modificado de Gibson et al., 2017.⁶⁸

Tabla 7. Características clínicas y biomarcadores por fenotipo de asma severa

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos	IgE específica Prueba cutánea Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	GC, omalizumab IL-5/IL-R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica / poliposis nasal EREA Corticodependiente o resistente a los GC	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT IL-5/IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab)
No T2	Menor FEV1 Mayor atrapamiento de aire Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17, IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; GC: glucocorticoides; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; ARLT: antagonistas de los receptores de leucotrienos; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración.

Fuente: modificado de Gibson et al., 2017.⁶⁸

Existe controversia en la unificación de criterios para catalogar el asma severa o de difícil control. Diversas asociaciones médicas han intentado formar criterios diagnósticos considerando los estudios de gabinete, uno de los más útiles es el de Bagnasco y colaboradores, quienes compararon las guías de seis diferentes asociaciones, así como los principales criterios que utilizan para llegar al diagnóstico (Tabla 8).³

Tabla 8. Comparación de guías para el diagnóstico del asma severa

	Exacerbaciones el año previo	FEV1	Control de síntomas	Tratamiento	Corticosteroides orales
European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA)	>1 (requiriendo CO)	No se requiere	No se requiere	≥1,200 µg de beclometasona o su equivalente	No se requiere
Organización Mundial de la Salud (OMS)	>2	FEV1 <60%	Malo	Dosis máximas	Diario
The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes, and Treatment Regimens (TENOR)	≥2 (requiriendo CO)	No se requiere	No se requiere	≥3 medicamentos	>5 mg de prednisona o su equivalente
American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) y Global Initiative for Asthma (GINA)	≥2 (requiriendo CO) o ≥1 hospitalizaciones	FEV1 <80%, FEV1/FCV	ACQ >1.5, ACT >2	≥1,000 µg de beclometasona o su equivalente	>50% que el año previo
Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-Biopred)	≥2 (requiriendo CO)	No se requiere	ACQ >1.5 o un resultado equivalente	≥1,000 µg de fluticasona o su equivalente	Uso diario
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	1 evento que pone en peligro la vida o 2 exacerbaciones	VEF1 <60%	No se requiere	≥1,000 µg de beclometasona o su equivalente	>50% que el año previo (>7.5 mg de prednisona o su equivalente)

CO: monóxido de carbono; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración; FCV: capacidad vital forzada; ACQ: Cuestionario de control de asma; ACT: Test de control de asma.

Fuente: Bagnasco et al., 2021.³

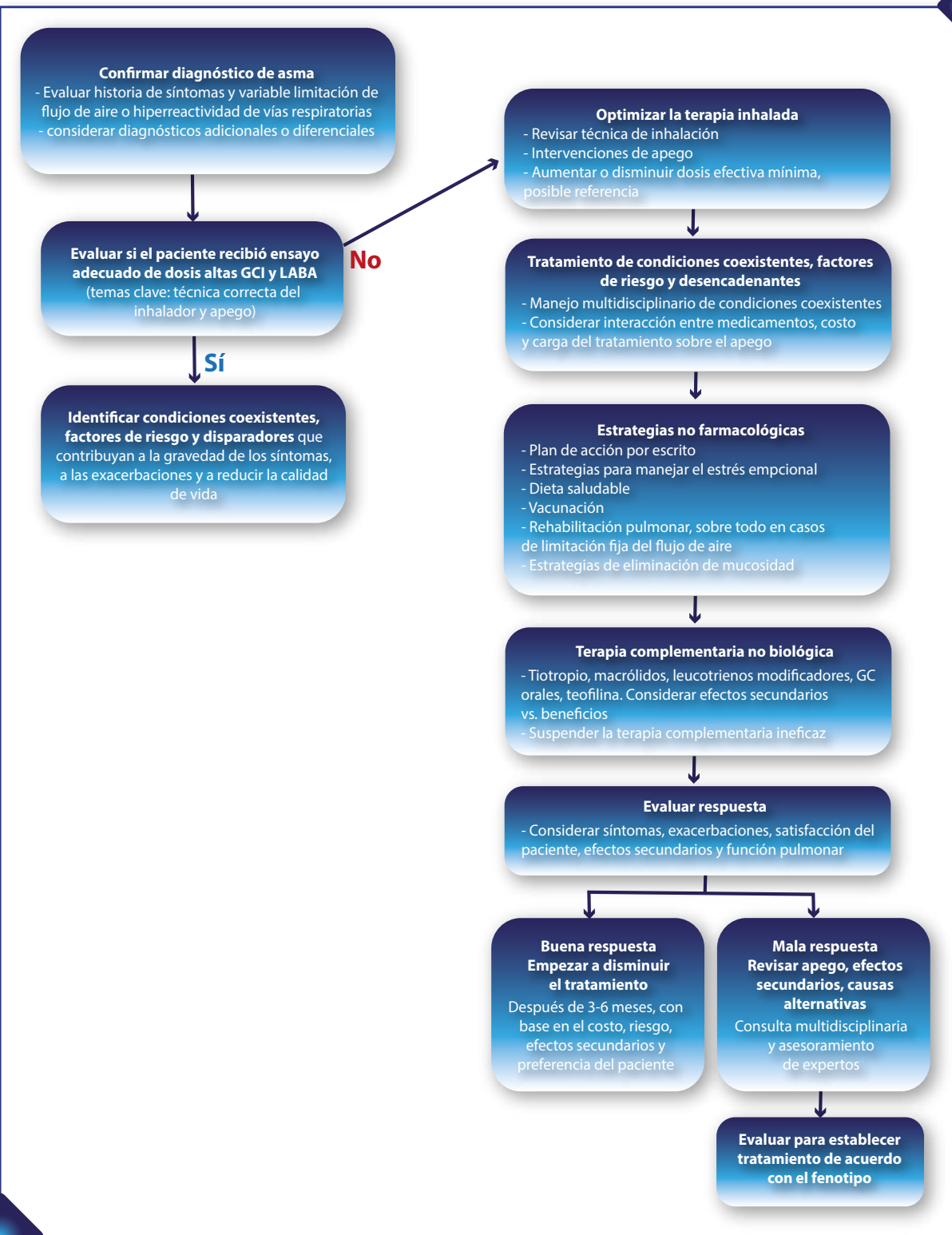


Figura 4. Diagrama para la evaluación inicial y el diagnóstico eficaz del asma, considerando la historia clínica del paciente, comorbilidades, factores de riesgo, medicamentos utilizados, técnica de inhalación y respuesta del paciente al manejo.
Fuente: modificado de Israel et al., 2017.⁵¹

Se concluye que, dependiendo de la guía utilizada, tanto el diagnóstico oportuno como el tratamiento podrán variar. Por eso, se sugiere el uso de las guías de ATS/ERS en conjunto con GINA,^{44,55} debido a que incluyen más parámetros para definir clínicamente al asma severa (Figura 4).

Tratamiento

1. Biológicos

La identificación de componentes inflamatorios y endotipos del asma severa mediante biomarcadores objetivo se ha convertido en un aspecto esencial en la evaluación de los pacientes con asma severa, llevando al desarrollo de terapias biológicas basadas en anticuerpos monoclonales contra elementos específicos de las vías fisiopatológicas de los diferentes endotipos.


Estos nuevos productos, también llamados terapia biológica o de adición, están indicados para obtener el control sintomático del asma, disminuir el uso de GC sistémicos (minimizando el riesgo de efectos colaterales) y reducir el consumo de medicamentos y de servicios de salud, con lo que mejora la calidad de vida del paciente y se alivia la carga socioeconómica que provoca este padecimiento.

Desafortunadamente, el costo de las terapias biológicas es elevado, y algunos medicamentos no cuentan todavía con suficiente información sobre su seguridad en el largo plazo. Debido a lo anterior, su prescripción deberá hacerse tomando en cuenta el riesgo-beneficio que representan para cada paciente.

En la actualidad existen varios anticuerpos monoclonales o biológicos autorizados por la Agencia de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de asma severa: omalizumab anti-IgE (2003), mepolizumab anti-IL-5 (2015) reslizumab anti-IL5 (2016), dupilumab anti-IL-4 α (2017), beralizumab anti-IL-5R α (2017) y tezepelumab anti-TSLP (2021).⁵⁴

a) *Omalizumab*. Anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado >90%, que actúa uniéndose a los anticuerpos IgE libres, bloqueando su unión con sus receptores de alta y baja afinidad en las células efectoras (mastocitos, basófilos y células dendríticas, eosinófilos) disminuyendo la cantidad de la IgE circulante, inhibiendo las respuestas temprana y tardía de la inflamación tipo Th2 y disminuyendo los receptores de alta afinidad para la región Fc de la IgE (Fc γ R1) de las células efectoras. También reduce las exacerbaciones en 45% y las hospitalizaciones en 85%, pero sus efectos en la función pulmonar son inconsistentes.⁵³ La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan una medición de biomarcadores eosinofílicos séricos de $\geq 260\mu\text{L}$ y de FeNO ≥ 19.5 en pacientes mayores de 12 años para que las posibilidades de beneficio sean mayores.⁵⁵ Sus indicaciones clínicas son: asma alérgica moderada y severa en niños mayores de 6 años y adultos, urticaria crónica e idiopática en mayores de 12 años, poliposis nasal en mayores de 18 años. Los efectos adversos potenciales son enfermedad de suero, síndrome hipereosinofílico y riesgo de anafilaxia (0.02%).^{3,56}

b) *Mepolizumab*. Anticuerpo monoclonal humanizado >90%. Su mecanismo de acción es bloquear al ligando de la IL-5; inhibe selectivamente la inflamación eosinofílica.⁵⁶⁻⁵⁸ Disminuye las exacerbaciones en 50% y mejora notablemente la calidad de vida del paciente, independientemente de la presencia o no de alergia.^{52,58} Su indicación actual es: asma severa eosinofílica en mayores de 6 años, síndrome hipereosinofílico en mayores de 12 años, granulomatosis eosinofílica (S. Churg-Strauss), rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Dentro de los efectos secundarios se han reportado infestaciones helmínticas, reacciones de hipersensibilidad e infecciones por herpes zoster.^{56,58}



c) *Reslizumab*. Anticuerpo monoclonal humanizado >90%. Actúa uniéndose a la IL-5 circulante, interfiriendo con su receptor celular en los eosinófilos. Al igual que mepolizumab, disminuye la frecuencia de exacerbaciones, reduce en 84% el uso de prednisona y mejora la calidad de vida de los pacientes. Está indicado para asma severa eosinofílica y los efectos adversos más frecuentes reportados son nasofaringitis y prurito.^{56,59}

d) *Benralizumab*. Anticuerpo monoclonal humanizado >90%. Actúa uniéndose al receptor de IL-5R α en eosinófilos y basófilos, induciendo su apoptosis mediante citotoxicidad mediada por células anticuerpo dependiente. Su efecto de reducción de eosinófilos en mucosa bronquial y séricos en más del 90% reduce el número de exacerbaciones y mejora el VEF1 prebroncodilatador comparado con placebo, además de que proporciona una pronta mejoría clínica y en la calidad de vida del paciente. Su indicación es en asma severa eosinofílica y sus efectos adversos reportados son nasofaringitis, neutropenia transitoria y aumento de CPK.^{57,60,61}

e) *Dupilumab*. Anticuerpo monoclonal humano 100%. Se une al IL-4R α inhibiendo la vía de señalización de IL-4 e IL-13 en células epiteliales, hematopoyéticas y de músculo liso. Se ha demostrado que disminuye la frecuencia de las exacerbaciones, mejora los marcadores clínicos de asma y la función pulmonar, reduce el FeNO, los marcadores biológicos de la inflamación T2, eotaxina y periostin. Su indicación es asma severa eosinofílica y rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son dolor en el sitio de inflamación, así como eosinofilia, aunque esta última no se considera efecto adverso.^{51,56,62}

f) *Tezepelumab*. Anticuerpo monoclonal humano (IgG2 λ). Bloquea a la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), evitando que se una a su receptor heterodimérico. Esta alarmina, liberada por células del epitelio respiratorio en respuesta a alérgenos, contaminantes del aire y virus, es un mediador importante para el inicio de la respuesta inflamatoria Th2, pero su efecto puede abarcar procesos inflamatorios no T2 que involucran interacciones entre el sistema inmune y las células estructurales como las células dendríticas. En los estudios de fase III se demostró que tezepelumab redujo significativamente las exacerbaciones en 56% en pacientes con eosinofilia ≥ 300 eosinófilos/ μ l, y en 41% en pacientes menos de 300 eosinófilos/ μ l, por lo que tiene un mejor efecto cuando se trata de endotipos T2 y no T2, mejorando también la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida, además de que disminuye la eosinofilia, la FeNO y la hiperreactividad bronquial a manitol. Su indicación es para asma severa en mayores de 12 años y los efectos adversos fueron similares a placebo, el más frecuentemente reportado fue rinofaringitis.^{56,63}

g) Otros biológicos en desarrollo son el itepekimab, un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la alarmina IL-33 y que junto con la LTSP y la IL-25 se liberan en células epiteliales del tracto respiratorio, los estudios de fase II demostraron mejoría en la función pulmonar, disminución de la eosinofilia, control del asma y en calidad de vida,⁶⁴ y astegolimab, un anticuerpo monoclonal humano que disminuye la acción y expresión de la alarmina IL-33 al bloquear a su receptor ST2 en las células involucradas en la inflamación de los endotipos T2-alto y no T2-bajo (ILC, células T, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas y células epiteliales), el estudio de fase II mostró un 43% de disminución en las exacerbaciones con dosis de 490 mg, 37% con 70 mg y 22% con 210 mg, con mejores resultados que el grupo placebo, además de que mostró disminución de la eosinofilia y mejoría los índices de calidad de vida; sin embargo su efecto en VEF1, uso de medicamento de rescate y días con síntomas de asma fueron menores que con placebo.⁶⁵

2. No biológicos

Conforme se incrementa el uso de terapia biológica en pacientes con asma severa, la estrategia no biológica también ha beneficiado a este tipo de pacientes, y se indica con mayor frecuencia en endotipos de asma Th2-bajo y no eosinofílica.^{6,66}

a) *Macrólidos*. Esta terapia ha sido útil en asma severa con endotipos eosinofílicos como no eosinofílicos. En el estudio AMAZES, de Shkula y colaboradores, se encontró una disminución de citocinas inflamatorias en esputo, entre ellas IL-6, IL-1 β y ADN extracelular, siendo esto más evidente en asma no eosinofílica.⁶⁷⁻⁶⁹

b) *Imatinib*. Este medicamento se utiliza para diversos tipos de cáncer, pues inhibe al receptor proto-oncogénico de la tirosin kinasa (KIT) encontrado en los mastocitos y necesario para su desarrollo y supervivencia y cuyos niveles séricos se correlacionan con la severidad del asma, por lo que es un objetivo para el asma severa Th2.⁵⁶ Cahill y colaboradores encontraron mejoría de la hiperreactividad bronquial inducida por metacolina, así como reducción de la triptasa sérica en comparación con placebo.⁷⁰ Existen otros medicamentos orales, como el fevipirant, antagonista de la prostaglandina D2, y el dexpropipexole, depletador de eosinófilos sérico y tisular; sin embargo, aún se encuentran en estudios fase 2.

c) *Termoplastia bronquial*. Esta intervención involucra la ablación térmica por radiofrecuencia para reducir la masa del musculo liso. Se ha realizado con éxito en pacientes con mal control sintomático, pobre respuesta a los tratamientos antiasmáticos convencionales y no elegibles a terapia biológica. Weschler y colaboradores evaluaron la evolución a cinco años de pacientes sometidos a esta intervención, encontrando que las exacerbaciones disminuyeron en 44% y las visitas a los servicios de urgencias en 78%. En cambio, los valores del FEV1 permanecieron estables durante ese periodo a pesar de que disminuyó el uso de GC.^{71,72}

d) Otras terapias. Aunque la piedra angular del tratamiento del asma severa es la terapia farmacológica/biológica, es necesario integrar estrategias no farmacológicas para obtener un mejor y más rápido control de la enfermedad, entre las que destacan ejercicios de respiración, apoyo psicológico para el manejo de la ansiedad y la depresión, programas de rehabilitación pulmonar, suplementos de vitamina D, acondicionamiento físico, dieta balanceada y mejoramiento de las condiciones ambientales.⁶⁶

Conclusiones

Los avances en el conocimiento y comprensión de los diversos mecanismos involucrados en los diferentes fenotipos y endotipos del asma severa han permitido el desarrollo y utilización de nuevas terapias, derivando en un abordaje terapéutico más preciso.

Por lo aquí expuesto se destaca la necesidad de establecer el diagnóstico clínico de asma severa con la mayor precisión posible y distinguir tanto el fenotipo como el endotipo del que se trate para obtener el mejor resultado terapéutico posible.

Desafortunadamente, la mayoría de las opciones terapéuticas están disponibles sólo para los diferentes fenotipos/endotipos de asma Th2-alto, no así para los endotipos de Th2-bajo, por lo que es necesario profundizar la investigación en los diferentes mecanismos fisiopatológicos y, de esta manera, identificar nuevos objetivos terapéuticos e integrarlos a otras estrategias no biológicas que beneficien a este subgrupo de pacientes.

En los países de mediano y bajo ingreso la prevalencia de asma severa es mayor debido a una deficiente estrategia para la atención a los pacientes con asma; el acceso a los

nuevos esquemas terapéuticos resulta muy limitado debido a los altos costos de los fármacos. De aquí se desprende la necesidad de reforzar el acceso a la atención de los pacientes asmáticos en los tres niveles de atención sanitaria y así reducir la progresión al subgrupo de asma severa, evitando el gran impacto socioeconómico que provoca esta enfermedad tanto para el paciente como para las instituciones de salud.

Fuentes consultadas

- 1.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Asma. 2022. Tomado de <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>, consultado el 10 de enero de 2023.
- 2.- Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. GINA, 2019.
- 3.- Bagnasco D, Paggiaro P, Latorre M et al. Severe asthma: one disease and multiple definitions. *World Allergy Organ J.* 2021;14(11):100606.
- 4.- Seys SF, Quirce S, Agache I et al. Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: Highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018. *Allergy.* 2019;74(11):2244-2248.
- 5.- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation, and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373.
- 6.- Heialy SA, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):455-465.
- 7.- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835-1851.
- 8.- McDowell PJ, Heaney LG. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(2):302-310.
- 9.- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388-395.
- 10.- Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1602135.
- 11.- Lezmi G, Galmiche-Rolland L, Rioux S et al. Mast cells are associated with exacerbations and eosinophilia in children with severe asthma. *Eur Respir J.* 2016;48(5):13202-1328.
- 12.- Blaines KJ, Simpson JL, Bowden et al. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes. *Eur Respir J.* 2010;35(3):522-531.
- 13.- Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1076-1085.
- 14.- Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1185-1187.
- 15.- Do Nascimento Camargo L, Fraga Righetti R, de Cássia Rolim Barbosa Aristóteles LR et al. Effects of Anti-IL-17 on Inflammation, Remodeling, and Oxidative Stress in an Experimental Model of Asthma Exacerbated by LPS. *Front Immunol.* 2018;8:1835.
- 16.- Irvin C, Zafar I, Good J et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1175-1186.e7.
- 17.- Liu W, Liu S, Verma M et al. Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1548-1558.e4.
- 18.- Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int.* 2008;57(1):1-10.
- 19.- Molet S, Hamid Q. Role of airway remodeling in severe asthma. En Szeffler SJ, Leung DYM (eds.). *Severe asthma. Pathogenesis and clinical management.* Nueva York/Basel: Marcel Dekker, 2001.
- 20.- Pepe C, Foley S, Shannon J et al. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):544-549.
- 21.- Benayoun L, Druie A, Dombret MC et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1360-1368.
- 22.- Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):300-310.e11.
- 23.- Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ et al. Histopathologic of severe asthma in childhood: a case series. *Chest.* 2003;124(1):32-41.
- 24.- Grainge CL, Lau LCK, Ward JA et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2006-2015.
- 25.- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Capítulo 6. Presentación del antígeno a los linfocitos T y función de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. En Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds.). *Inmunología celular y molecular.* España: Elsevier, 2022.
- 26.- Poon AH, Chouiali F, Tse SM et al. Genetic and histologic evidence for autophagy in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):569-571.
- 27.- McAlinden KD, Deshpande DA, Chavami S et al. Autophagy activation in asthma airways remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(5):541-553.
- 28.- Ban GY, Pham DL, Trinh THK et al. Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):48-59.
- 29.- Prakash YS, Pabelick CM, Sieck GC. Mitochondrial dysfunction in airway disease. *Chest.* 2017;152(3):618-626.
- 30.- Aguilera-Aguirre L, Bacsi A, Saavedra-Molina A et al. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2009;183(8):5379-5387.

- 31.- Aggarwal S, Mannam P, Zhang J. Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(2):L433-452.
- 32.- Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):48-59.
- 33.- Wadhwa R, Dua K, Adcock IM et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190096.
- 34.- Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):522-543.
- 35.- Mahboud B, Hejaly SA, Hachim MY et al. Vitamin D regulates the expression of glucocorticoid receptors in blood of severe asthmatic patients. *J Immunol Res*. 2021;2021:9947370.
- 36.- Zhang Y, Leung DYM, Goleva E. Anti-inflammatory, and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1744-1752.e1.
- 37.- Kabata H, Moro K, Fukunaga K et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun*. 2013;4:2675.
- 38.- Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47-55.
- 39.- Barry LE, O'Neil C, Patterson C et al. Age and Sex Associations with Systemic Corticosteroid-Induced Morbidity in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2014-2023.e2.
- 40.- Ronco L, Folino A, Goia M et al. Do not forget asthma comorbidities in pediatric severe asthma! *Front Pediatr*. 2022;10:932366.
- 41.- Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-346.
- 42.- Kaplan A, Szefer SJ, Halpin DMG. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):36.
- 43.- Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651-661.
- 44.- Barria P, Holguin F, Wenzel S. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(3):267-275.
- 45.- Hekking PP, Amelink M, Wenr RR et al. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):108-113.
- 46.- Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-494.
- 47.- Gherasim A, Dao A, Bernstein JA. Confounders of severe asthma: diagnosis to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):29.
- 48.- Godoy-Mayoral R, García-Castillo S, Almonte-Batista W, García-Guerra A. Estudio descriptivo de la utilización del manitol como prueba diagnóstica de hiperreactividad bronquial en Albacete. *JONNPR*. 2019;4(3):265-277.
- 49.- Chan R, Kuo CR, Jabbal S, Lipworth BJ. Eosinophil depletion with benralizumab is associated with attenuated mannitol airway hyperresponsiveness in severe uncontrolled eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;S0091-6749(22)01510-X.
- 50.- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA 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;126(5):926-938.
- 51.- Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976.
- 52.- Bush A, Fitzpatrick AM, Saglani S et al. Difficult-to-treat asthma management in school-age children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):359-375.
- 53.- Milgrom H, Fick RB, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1966-1973.
- 54.- Drugs.com. FDA approval history. Tomado de < <https://www.drugs.com/history/>>, consultado el 15 de enero de 2023.
- 55.- Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900588.
- 56.- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-171.
- 57.- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207.
- 58.- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-984.
- 59.- Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125-1132.
- 60.- Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-1096.e5.
- 61.- Busse WW, Katial R, Gossage D et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1237-1244.e2.
- 62.- Rabe K, Fitzgerald JM, Casto M et al. Dupilumab efficacy in GINA-defined difficult-to-treat type 2 asthma patients in the LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2, Suppl):AB59.
- 63.- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.
- 64.- Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord I et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1656-1668.
- 65.- Kelsen SG, Agache IO, Soong W et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):790-798.
- 66.- Menzies-Gow A, Moore WC, Wechsler ME. Difficult-to-control asthma management in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):387-384.
- 67.- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5.
- 68.- Gibson PG, Yang IA, Upham JW 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(10095):659-668.
- 69.- Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG et al. Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMAZES substudy. *Thorax*. 2021;76(7):733-736.



- 70.- Cahill KN, Kats HR, Cui J et al. KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1911-1920.
- 71.- Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(6):1295-1302.
- 72.- Tan LD, Yoneda KY, Louie S et al. Bronchial thermoplasty: a decade of experience: state of the art. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2019;7(1):71-80.
- 73.- Muñoz X, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E et al. Estudio de los mecanismos implicados en la génesis y evolución del asma (proyecto MEGA): creación y seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes asmáticos. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;S0300-2896(18)3009-7.
- 74.- Sánchez Cuéllar S, López Riobos C, Somiedo Gutiérrez M. Asma: patogenia y bases moleculares. En Cisneros Serrano C, Pinedo Sierra C (eds.). *Actualización en asma.* Monografías Neumomadrid. Vol XXI / 2013, pp. 19-33.

Abordaje práctico del asma grave

Tomás Velarde Domínguez

Introducción

En los últimos años, el concepto de asma grave se ha ampliado desde la perspectiva de su diagnóstico y tratamiento, requiriendo mayor énfasis en sus múltiples aristas. El presente capítulo busca, de manera sencilla, sentar las bases del conocimiento sobre un complejo sindromático inflamatorio crónico que implica la participación de diversas estirpes celulares y que, en la práctica clínica, se presenta con una importante variabilidad fenotípica.

El asma es un concepto difícil de definir dado que se requiere un enfoque multidisciplinario para su abordaje diagnóstico, tratamiento farmacológico y vigilancia de su evolución.¹ El asma grave es aquella en la que no se logra el control de los síntomas y de las exacerbaciones a pesar de un manejo etiológico completo, control de los estímulos desencadenantes y adecuado apego terapéutico. Así entonces, tenemos que el paciente:²

1. Tiene pobre control de síntomas.
2. Presenta exacerbaciones frecuentes y de gravedad.
3. Ha llegado a experimentar exacerbaciones que han requerido hospitalización, ingreso a terapia intensiva y medidas invasoras para el control de la vía aérea.
4. Limitación importante al flujo de aire.

5. Asma controlada que empeora al reducir gradualmente el consumo de esteroide sistémico.
6. Requiere de altas dosis de esteroide inhalado (por ejemplo, beclometasona >1,000 µg/día o budesonida >800 µg/día).
7. Uso de broncodilatador de acción prolongada (LABA) u otro controlador.

Las definiciones de asma grave de la Global Initiative for Asthma (GINA)³ y de la European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS)⁴ son muy similares y ambas hacen referencia a un proceso clínico persistente de difícil control (**Tabla 1**).

Tabla 1. Definiciones de asma grave

Global Initiative for Asthma (GINA)	European Respiratory Society / American Thoracic Society
Niños ≥6 años, adolescentes y adultos	Jóvenes ≥6 años y adultos
<ul style="list-style-type: none"> - Asma que permanece "descontrolada" a pesar del tratamiento optimizado con dosis altas de CSI-LABA - Asma que requiere altas dosis de CSI-LABA para evitar que se vuelva "descontrolada" 	<ul style="list-style-type: none"> - Asma que requiere altas dosis de CSI + un segundo controlador y/o CS sistémico para evitar que se vuelva "descontrolada" - Asma que sigue "descontrolada" a pesar de esta terapia

CSI: corticosteroides inhalados; LABA: broncodilatador de acción prolongada. CS: corticosteroides.

Fuente: elaboración del autor con información de GINA³ y ERS/ATS.⁴

¿Qué tan común es el asma grave?

Al menos, 5-10% de todos los pacientes con asma requieren tratamiento intensivo en algún punto de su evolución; aquellos considerados de difícil manejo (es decir, que hay un control deficiente de la enfermedad y tratamiento intensivo) representan 17.4%; en tanto que el asma grave refractaria (o sea, mal control del asma + tratamiento intensivo+ buen apego + técnica correcta de inhalación) es de 3.7%.⁵

No hay estudios que evalúen la prevalencia de asma grave en México; sin embargo, se estima que 15 millones de habitantes tienen asma, lo que representa un millón y medio de pacientes con asma grave, siendo más preocupante que, en su mayoría, no están diagnosticados y de acuerdo con diversos estudios, su impacto en la calidad de vida es alto. Se estima que 2/3 de los pacientes con asma grave son incapaces de mantener un trabajo de tiempo completo.⁶

En la guía de tratamiento GINA 2022 se enfatiza el tratamiento para niños de 6 a 11 años y ≥12 años (pasos 4 y 5).³ Los principales aspectos que deben ser considerados son:

1. Poner énfasis en la terapia MART (el agonista β adrenérgico formoterol es el más elegido por su rapidez de acción) o SMART (combinación formoterol + budesonida).⁷

2. La terapia MART se indica cada 12 horas, no es un tratamiento a demanda.
3. En niños ≥ 6 años debe considerarse como opción la terapia biológica.
4. La inmunoterapia sublingual para *Dermatophagoides* debe considerarse a partir de ≥ 12 años y deberá considerarse el agregar macrólidos (**Figura 1**).

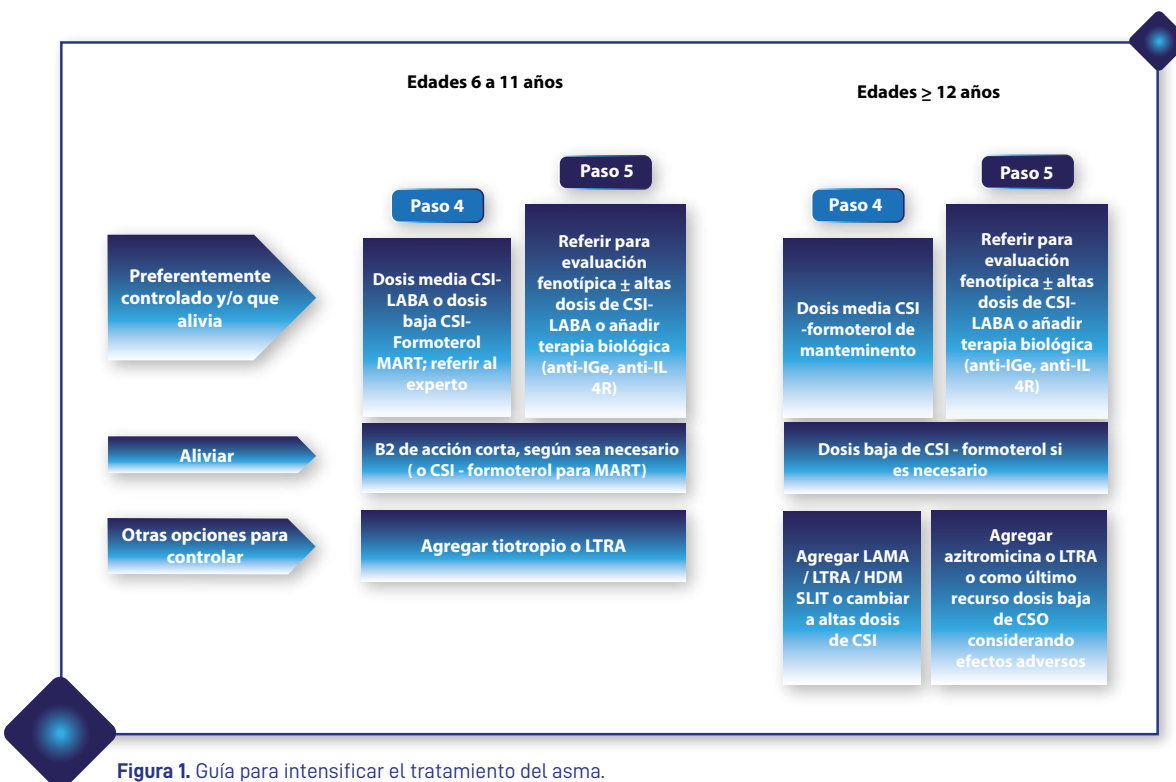


Figura 1. Guía para intensificar el tratamiento del asma.

LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; CSI: corticosteroides inhalados; HDM: ácaro del polvo; SLIT: inmunoterapia sublingual; CSO: corticosteroides orales; LTRA: antagonista de receptores de leucotrienos.

Fuente: elaboración del autor con información de GINA 2022.³

Caso clínico

A continuación, se presenta una viñeta clínica para realizar, de manera práctica y sencilla, el abordaje de un paciente con sospecha de asma grave desde la perspectiva de la consulta de Alergología.

Hombre de 65 años acude a la Clínica de Alergia, referido de la Unidad de Medicina Familiar (UMF) por historia de rinosinusitis y bronquitis de repetición de 10 años de evolución, con un promedio de tres a cuatro eventos al año, requiriendo atención médica recurrente.

Entre sus antecedentes relevantes, destacan amigdalectomía en la infancia, polipectomía nasal hace nueve años, tabaquismo activo desde los 15 años y suspendido hace cinco. Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hace tres años debido a un patrón obstructivo severo en su espirometría (**Figura 2**), por lo que recibe tratamiento basado en antimuscarínicos de acción prolongada y esteroides inhalados.

Índices seleccionados de los mejores soplos

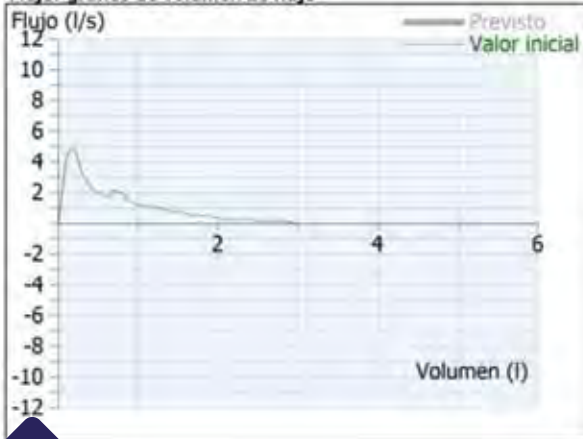
Índice	Basal	%Prev	ZScr	Post1	%Prev	% Cambi	ZScr	[Min. Prev Máx.]
FEV1	1.52 l	44%	-4.1					2.67 l 3.44 l 4.21 l
FEV6	2.79 l							
FVC	3.02 l	67%	-2.7					3.59 l 4.49 l 5.39 l
PEF	5.02 l/s							
FEV1/FVC	50%	65%	-5.3					69% 77% 86%
FEV1/FEV6	54%							
FEF25-75	0.60 l/s	18%	-2.3					1.39 l/s 3.29 l/s 5.19 l/s
FET	8.73 s							
Edad pulmonar	65 años							

Interpretación: (ATS)

Basal: Obstrucción severa

Origen previsto: México - Rogelio Perez- Padilla (2003) 8-20 años, Jose Rogelio (2001) 21-65 años
Resultados a BTPS.

Mejor gráfico de volumen de flujo



Mejor gráfico de tiempo y volumen

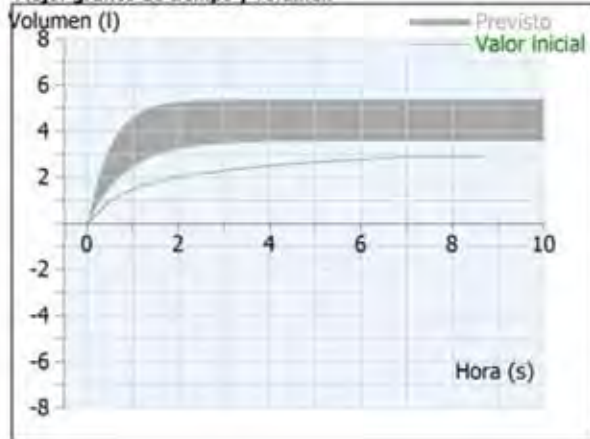


Figura 2. Espirometría simple con patrón obstructivo severo.

Fuente: tomado con autorización del Archivo clínico del Hospital Tacuba del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

El síntoma pivote motivo de atención actual es la presencia de tos productiva, disneizante, continua, que exacerba en las primeras horas de la mañana y es persistente desde hace seis meses, tratada con broncodilatadores de acción corta, esteroide con broncodilatador de acción prolongada (xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona 50/250, dos inhalaciones cada 12 horas) y tiotropio. En los últimos seis meses, el paciente requirió atención en el servicio de urgencias en tres ocasiones, en donde fue apoyado con terapia inhalada y antibióticos.

Al no presentar mejoría y documentarse IgE total elevada, es referido a la especialidad de Alergia. Exploración física: peso 62 kg, talla 174 cm, IMC 20.4, O2: 94% TA: 124/78 mmHg, sibilancias con maniobra de inspiración y espiración máxima (**Tabla 2** y **Figura 3**).

La espirometría realizada en Alergología mostró un patrón obstructivo sin respuesta al broncodilatador inhalado de acción corta, por lo que se decidió correr prueba de Brompton con la finalidad de sustentar o descartar asma y realizar telemetría de tórax postero anterior (**Figura 3**).

La resolución del presente caso clínico deberá partir de una secuencia lógica, mediante la semiología y la clínica, apegada a las mejores prácticas clínicas y teniendo como base una serie de preguntas a las que debe buscarse respuesta:

Tabla 2. Resultados relevantes del paciente

Estudio	Resultados
<i>Prick test</i>	Polisensibilizado a múltiples alérgenos
IgE total	2,418 UI/ml
Espirometría	Patrón obstructivo sin respuesta a BDI
Tele tórax1	Empastamiento hilar e hiperinsuflación
Biometría	Eosinófilos 800 mm ³

Fuente: información tomada con autorización del Archivo clínico del Hospital Tacuba del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.



Figura 3. Radiografía postero anterior de tórax.

Fuente: tomado con autorización del Archivo clínico del Hospital Tacuba del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

Pregunta pivote: ¿es asma?

La primera cuestión para resolver es la pertinencia del diagnóstico, mediante una estructura práctica, y así caracterizar la enfermedad. Se requerirá revisar a detalle la historia clínica y realizar una exploración exhaustiva, tomando en cuenta los aspectos que hacen sospechar la presencia de asma (**Tabla 3**).

Tabla 3. Sospecha clínica de asma

Síntomas clave	Síntomas atípicos	Puntos clave de sospecha
<ul style="list-style-type: none"> - Sibilancias - Tos - Disnea - Opresión torácica 	<ul style="list-style-type: none"> - Tos crónica - Bronquitis de repetición - Neumonía de repetición 	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta positiva al cuestionario EBS - Sibilancias o disnea, en el último año - Tos nocturna que despierta al paciente, en el último año - Tos o disnea con el ejercicio que obliga a suspenderlo, en el último año - Persistencia de tos mayor a 10 días después de gripe
<p>Información adicional</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes familiares de asma y atopia - Historia personal de atopia - Desencadenantes: polvo, animales domésticos, pólenes, ejercicio, infecciones, aire frío, irritantes, medicamentos - Exploraciones complementarias: laboratorio, <i>prick test</i>, radiografías, espirometría, entre otros 		

EBS: Easy Breathing Survey.

Fuente: modificado de <http://www.avpap.org/gtvr/dipticocast.pdf>

Prueba broncodilatadora

La prueba broncodilatadora (PBD) evalúa la reversibilidad de la obstrucción bronquial. Es una de las pruebas más sencillas, accesibles, económicas y útiles que pueden realizarse en la práctica clínica, con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.⁸

La administración de medicación broncodilatadora induce una respuesta bronquial física integrada que incluye al epitelio bronquial, terminaciones nerviosas, mediadores y músculo liso, condicionando una disminución de la resistencia al flujo aéreo, con el consiguiente incremento del volumen espirado. La PBD permite medir la mejoría producida en determinado parámetro funcional, más allá de la variabilidad biológica espontánea y de la respuesta biológica existente en sujetos sanos.

Lo habitual es medir la respuesta broncodilatadora mediante una espirometría, aunque también pueden valorarse los cambios producidos en las resistencias de la vía aérea (o mediante la conductancia), en la tolerancia al esfuerzo o incluso en el grado de disnea. Otra forma de medir la reversibilidad puede ser determinada como una mejoría en el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra forzada (FEV1) tras dos semanas de tratamiento con corticoides orales (prednisona 40 mg/día o equivalente) o tras dos a ocho semanas de tratamiento con esteroides inhalados (1,500-2,000 µg de fluticasona o equivalente).⁴ Esta acción es conocida como la prueba de Brompton.

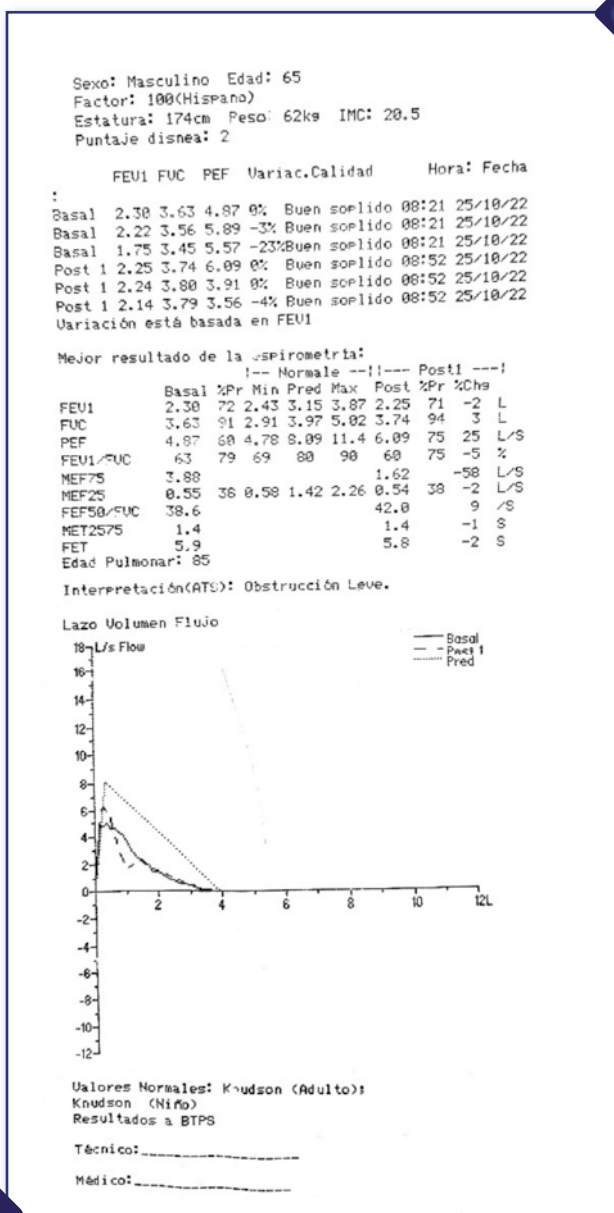


Figura 4. Espirometría con prueba a broncodilatador. Se muestra un patrón obstructivo clásico, sin respuesta a broncodilatador.

Fuente: tomado con autorización del Archivo clínico de Alergología, Hospital Tacuba del Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

Las normativas actuales, entre ellas ERS/ATS y SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) recomiendan la administración de β agonistas adrenérgicos de acción rápida (SABA), en especial aconsejan el uso del salbutamol.^{4,9,10} En algunos pacientes con hipersensibilidad al salbutamol por temblores y/o taquicardia, puede utilizarse bromuro de ipratropio o incluso β agonista adrenérgicos de acción prolongada (como el formoterol), que tienen un inicio de acción rápido.¹¹

La Normativa SEPAR recomienda la administración de 400 μ g de salbutamol (cuatro inhalaciones separadas por intervalos de unos 30 segundos) o ipratropio 160 μ g (ocho inhala-

ciones) administrados en cartucho presurizado mediante cámara de inhalación. A los 15 minutos de haber sido administrado el salbutamol, o a los 30 minutos en el caso del ipratropio, debe realizarse una segunda espirometría siguiendo los criterios habituales de aceptabilidad y reproducibilidad (Figura 4).

En cualquier caso, una PBD negativa no descarta el diagnóstico de asma, pero sí indica la necesidad de realizar otras pruebas, como la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), prueba de hiperreactividad bronquial o una prueba de Brompton (Figura 5).¹¹ En cambio, una PBD positiva, según los puntos de corte definidos con anterioridad, no permite diferenciar asma de EPOC, aunque al elevar el punto de corte aumenta la especificidad de la prueba y, así, algunos estudios estiman que una mejoría >400 ml sugiere asma o, al menos, un síndrome de solapamiento asma-EPOC.⁴ Clásicamente, la existencia de reversibilidad había sido un parámetro distintivo del asma que la diferenciaba de la EPOC.

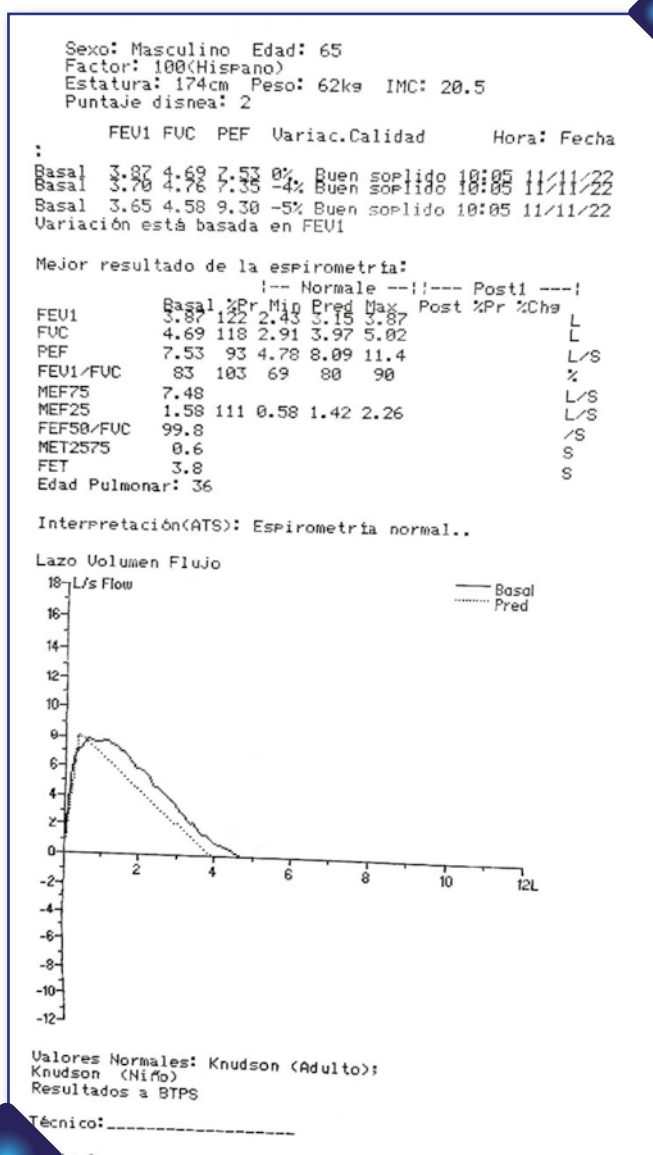


Figura 5. Espirometría con prueba Brompton.
Fuente: tomado con autorización del Archivo clínico de Alergología, Hospital Tacuba del Instituto de Seguridad y Servicio Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

En este caso en particular, se optó por iniciar prednisona a razón de 1 mg/kg/día con dosis de reducción y mantener terapia inhalada a dosis elevada. El paciente mostró mejoría clínica (remisión de la tos y la disnea) y espirométrica. Si bien se está ante un caso de asma grave, es importante contar con una perspectiva clara que permita caracterizar adecuadamente el proceso, para lo cual fue diseñado un listado de verificación para casos sospechosos de asma grave (**anexo A**).

El abordaje diagnóstico de acuerdo con GINA 2022³ es sencillo: ¿presenta síntomas típicos de asma? ¿El examen físico soporta el diagnóstico? ¿Está con medicamentos controladores? ¿La espirometría o la medición del flujo espiratorio máximo (PEF) con reversibilidad apoyan al diagnóstico? Estas son las preguntas base para tratar el asma (**Figura 6**).

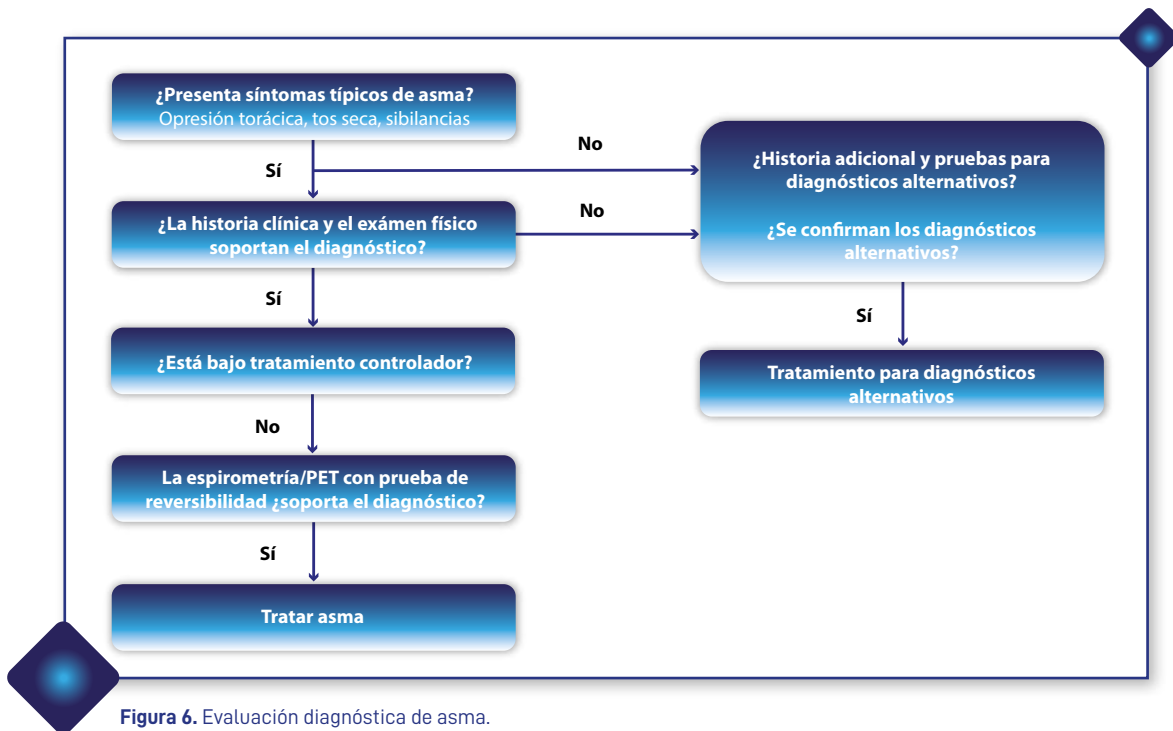


Figura 6. Evaluación diagnóstica de asma.
Fuente: elaborado con información de GINA 2022.³

¿Es útil establecer el fenotipo y el endotipo del asma?

Un fenotipo es cualquier característica observable de una enfermedad que no implica un mecanismo fisiopatológico. Para describir el asma desencadenada por el ejercicio, el asma de las personas intolerantes a la aspirina y el asma de las personas obesas y de las personas de edad avanzada se utilizan una variedad de descriptores clínicos (**Figura 7**).¹² Los fenotipos no incluyen necesariamente información relativa a la biopatología subyacente, la mayoría de los intentos de fenotipar el asma se han centrado en factores relacionados con la inflamación, especialmente por la introducción de fármacos biológicos como terapia en el asma.

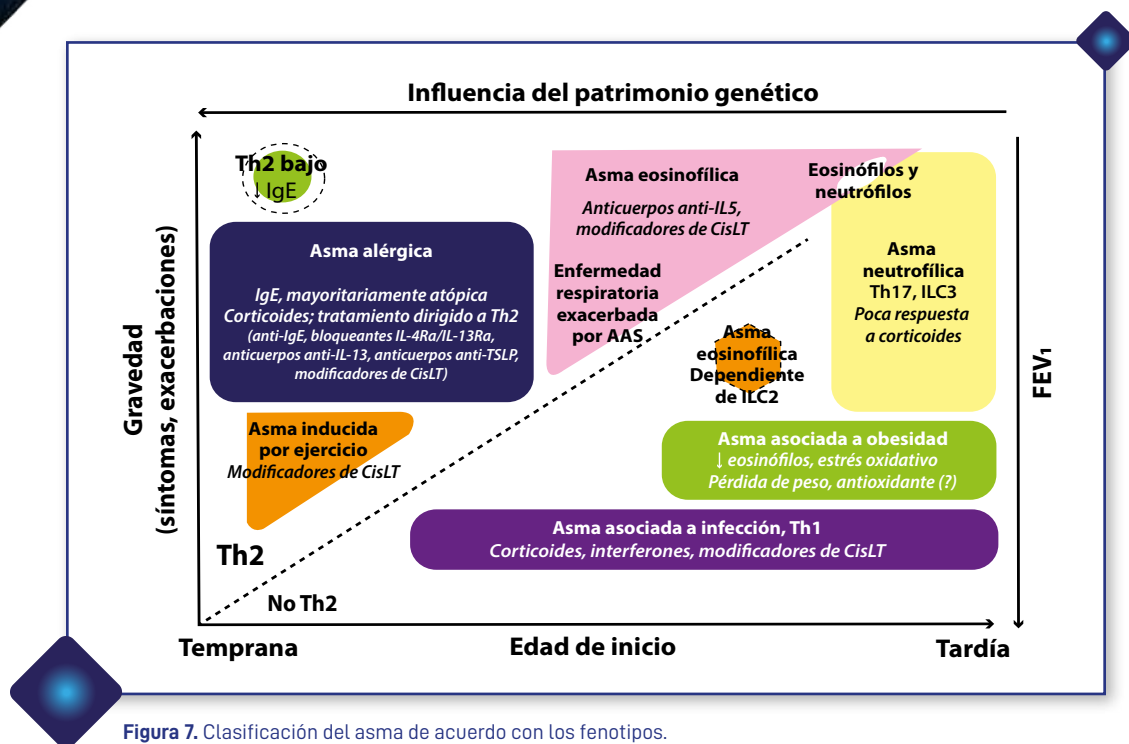


Figura 7. Clasificación del asma de acuerdo con los fenotipos.

Fuente: modificado de Martin et al., 2017.¹²

¿Cómo evaluar el control?

La falta de control se determina por alguno de los siguientes parámetros:

- Asthma Control Test (ACT) <20 o Cuestionario de Control de Asma (ACQ) >1.5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber requerido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica al flujo aéreo, relación FEV-1/FVC < 0.7 o FEV-1 < 80% del predicho, después del uso de un tratamiento adecuado.

El cuestionario de control de asma (ACQ), que se presenta en el anexo B, incluye en el último punto la evaluación de la función pulmonar en cada visita.

¿De cuáles marcadores biológicos disponemos en la clínica?

Desde 2003, con la aparición del omalizumab y hasta 2022, con la aprobación de tezepelumab, el tratamiento del paciente con asma grave ha permitido ofrecer alternativas de tratamiento que permitan un mejor control del proceso inflamatorio, independiente del fenotipo a tratar.

Antes de decidir la mejor terapia biológica, el médico deberá tomar en cuenta los marcadores biológicos disponibles, que permiten evaluar de manera objetiva cómo se desarrolla el proceso fisiopatológico, cómo se comporta la enfermedad o qué respuesta terapéutica se presenta ante la intervención.^{13,14}

Los diferentes tipos de biomarcadores pueden clasificarse en cuatro grupos:¹⁴

- A) Biomarcadores de diagnóstico: para determinar si se está padeciendo una enfermedad concreta.
- B) Biomarcadores predictivos: para determinar qué tipo de respuesta originará un tratamiento concreto.
- C) Biomarcadores dinámicos: cambian durante el transcurso de la enfermedad en función de las variables relacionadas, e indican si se está produciendo una respuesta al tratamiento realizado.
- D) Biomarcadores estables: principalmente marcadores genéticos, que permanecen invariables y que son utilizados en estudios farmacogenéticos para predecir la respuesta a un determinado fármaco.

Los marcadores biológicos disponibles actualmente son:

- A) Esputo: cuenta de neutrófilos, eosinófilos y proteína catiónica de eosinófilos.
- B) Lavado bronquio alveolar y biopsia: remodelación, eosinófilos y citocinas.
- C) Sangre periférica: periostina, genética, eosinofilia, IgE, cito y quimocinas, proteína catiónica del eosinófilo, DPP4.
- D) Aire exhalado: FeNO y condensado de aire exhalado (citocinas, leucotrienos, pH, temperatura).
- E) Saliva: citocinas presentes.
- F) Estudios moleculares: susceptibilidad genética, farmacogenética.
- G) Orina: metabolitos, uLTE4.

Si bien existen todos estos marcadores biológicos y pueden ser medidos, también es importante que el médico tenga en cuenta que en el campo clínico debe optarse por aquellas que sean fáciles de obtener y evaluar, poco invasivas sin perder sensibilidad, y optar siempre por las pruebas más económicas y accesibles para el paciente.

Al pensar en la extracción de un marcador biológico, el médico debe recordar la regla: "Los más deseados son los menos invasivos", lo que implica ubicar los lugares de extracción donde más abundan y contar con los métodos para su obtención (**Figura 8** y **Tabla 4**).

¿Cómo decidir la mejor terapia biológica?

Esta es una pregunta nada fácil de responder, ya que en la búsqueda de una medicina de precisión se requiere conocimiento puntual y monitorización permanente del tratamiento, lo que puede verse limitado por los costos. Hasta el momento, existen seis biológicos autorizados, dirigidos a diversos blancos terapéuticos y cuyas indicaciones varían al

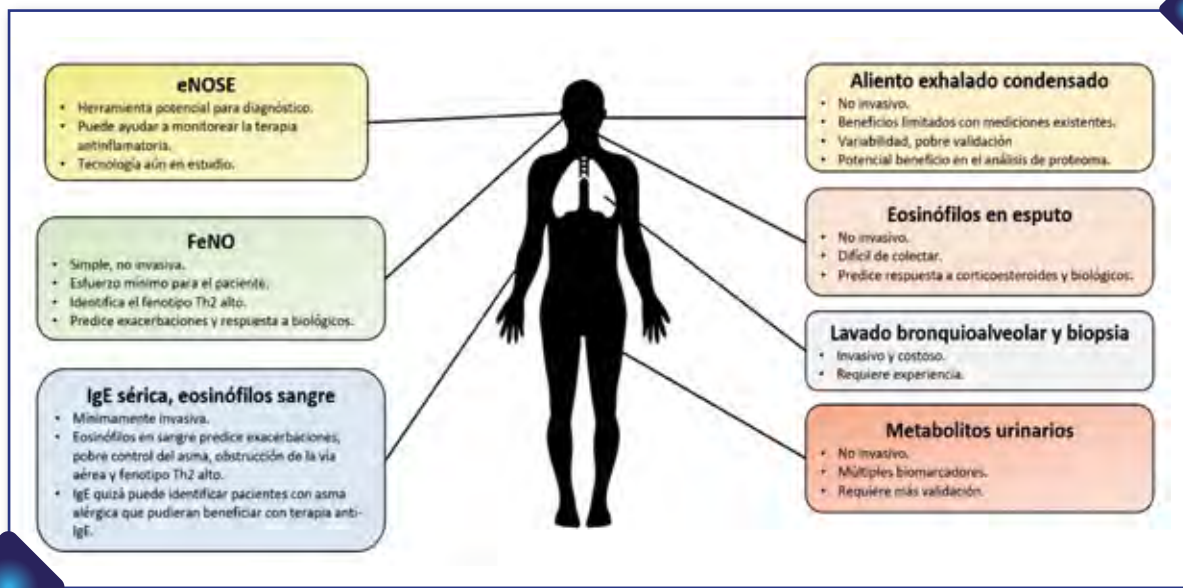


Figura 8. Diversos marcadores, características y sitios de obtención.
Fuente: modificado de Narendra et al., 2019.¹⁴

considerarse las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA):

1. Omalizumab: monoclonal anti-IgE indicado en pacientes ≥ 6 años con asma moderada a grave persistente (FDA)¹⁵ y asma alérgica grave persistente (EMA).¹⁶
2. Mepolizumab, monoclonal anti-IL5 indicado en pacientes ≥ 6 años con asma refractaria eosinofílica (EMA)¹⁷ y asma grave eosinofílica (FDA).¹⁸
3. Benralizumab, monoclonal anti-IL-5R α indicado en pacientes ≥ 12 años con asma grave eosinofílica (FDA)¹⁹ y en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (EMA).²⁰
4. Dupilumab, monoclonal anti IL-4R α indicado en pacientes ≥ 6 años con asma grave y fenotipo Th2 (eosinófilos o FeNO elevados) (EMA)²¹ y asma eosinofílica moderada a grave o asma dependiente de corticosteroides (FDA).²²
5. Tezepelumab, monoclonal anti-TSLP indicado en pacientes ≥ 12 años con asma grave (EMA y FDA)^{23,24}
6. Reslizumab, monoclonal anti-IL-5 indicado en pacientes ≥ 18 de edad con asma eosinofílica grave refractaria que presentan eosinofilia ≥ 500 células/ μ l (EMA²⁵ y FDA²⁶).

La elección de un biológico como terapia para asma grave se basa, indudablemente, en el fenotipo y los biomarcadores disponibles. En experiencia del autor y de acuerdo con la revisión de la literatura se recomiendan:

A) Terapia anti-IgE. Usualmente, los criterios para elegirlo son: pruebas de *prick test* positivas y/o IgE específica en suero, IgE total y peso del paciente dentro del rango de la dosis y número de exacerbaciones en el último año. Los factores potenciales de una adecuada respuesta son: eosinófilos en sangre ≥ 260 células/ μ l, FeNO ≥ 20 ppb, síntomas desencadenados por alérgenos y asma de inicio en la infancia.

Tabla 4. Biomarcadores más utilizados actualmente en la clínica, ventajas y limitaciones

Biomarcador	Ventajas	Limitaciones
Eosinófilos en esputo	<ul style="list-style-type: none"> - Define el fenotipo inflamatorio - Predice respuestas a corticosteroides y terapias dirigidas contra IL-5 	<ul style="list-style-type: none"> - Seminvasivo - Requiere de centros especializados, laboratorios, personal calificado y con entrenamiento - Imposible de obtener de algunos pacientes
Eosinófilos en sangre	<ul style="list-style-type: none"> - Define el fenotipo inflamatorio - Predice exacerbaciones y mal control del asma - Mínimamente invasivo y mínimo esfuerzo por parte del paciente, fácilmente medible - Se correlaciona con eosinófilos en esputo - Predice la respuesta de biológicos dirigidos contra IL-5, IgE e IL-4R - Propiedades farmacodinámicas: los niveles decrecen en respuesta a corticosteroides o terapias anti IL-5 	<ul style="list-style-type: none"> - Límites variables con la variabilidad diaria - Condicionados por el peso, exposición a alérgenos, esteroides e infecciones - Los valores del límite óptimo varían en función de la terapia - Su incremento no está relacionado específicamente con el asma (puede elevarse también con rinitis alérgica, reacción a medicamentos, entre otros)
FeNO	<ul style="list-style-type: none"> - No invasivo - Esfuerzo mínimo del paciente, fácil de conseguir, prueba de diagnóstico al lado del paciente (<i>point-of-care test</i>, POCT) - Identifica inflamación de las vías respiratorias - Predice exacerbaciones y mal control del asma - Predice respuesta a corticosteroides y biológicos dirigidos contra las rutas de las IgE e IL-13 - Propiedades farmacodinámicas: los niveles decrecen en tratamiento con corticosteroides y biológicos dirigidos contra la ruta de la IL-13 	<ul style="list-style-type: none"> - Condicionado por edad, peso, sexo, tabaquismo e infecciones respiratorias - Requiere de equipamiento especializado (costoso)
IgE total (suero)	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil de medir - Identifica fenotipos de asma alérgica y pacientes que quizá sean candidatos a terapias anti-IgE 	<ul style="list-style-type: none"> - Condicionado por la edad - Sus niveles no predicen respuesta a terapias biológicas - No tiene propiedades farmacodinámicas - Su incremento no es específico de asma (puede elevarse también con dermatitis atópica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, entre otros)

IL: interleucina; IgE: inmunoglobulina E; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

Fuente: modificado de Narendra et al., 2019.¹⁴

B) Terapia anti-IL5 y anti-IL5-R. Los criterios para elegirlos son: exacerbaciones en el último año, eosinófilos en sangre ≥ 150 o ≥ 300 células/ μl . Los predictores potenciales de respuesta son: altos niveles de eosinófilos.

C) Terapia anti-IL4R. Usualmente, los criterios para elegirlo son: síntomas en el último año, eosinófilos en sangre ≥ 150 y $\leq 1,500$ células/ μl , FeNO ≥ 20 ppb o la necesidad de mantener corticosteroides orales. Los factores potenciales de una adecuada respuesta son: altos niveles de eosinófilos y/o FeNO, múltiples exacerbaciones en el último año, asma de inicio en la etapa adulta o presencia de poliposis nasal.

D) Terapia anti-TSLP. El criterio para elegirlo es el número de exacerbaciones en el último año y los factores potenciales de una adecuada respuesta son: eosinófilos muy elevados o FeNO muy elevado.

¿Cómo puedo evaluar el apego de mi paciente?

Las razones para una pobre adherencia pueden ser intencionales o no. No son intencionales cuando hay olvido, confusión en las múltiples indicaciones médicas o bien el costo del fármaco queda fuera del alcance del paciente, mientras que las intencionales son cuando no se percibe la necesidad de un tratamiento más específico, por temor a los efectos adversos del biológico, problemas culturales o bien el costo es considerado, subjetivamente, muy elevado. Se recomienda realizar preguntas empáticas, como: ¿alguna hora del día que sea fácil recordar para tomar sus medicamentos? ¿Qué pasa si no se administra una dosis? ¿Cuánto considera que puede pagar por el medicando para evitar complicaciones u hospitalizaciones?

Se han estudiado algunas intervenciones que pueden mejorar la adherencia:

- La toma de decisiones compartidas.
- Educación integral con visita domiciliaria de enfermería.
- Recordatorio del uso de inhaladores para evitar dosis perdidas.
- Revisar detalladamente los registros de dispensación de fármacos.

La piedra angular en el tratamiento del asma grave es la terapia inhalada, por eso debe hacerse énfasis en la educación y evaluación de la técnica de inhalación (**Figura 9**).



Figura 9. Educación y evaluación de la técnica de inhalación.
Fuente: elaboración del autor.

El monitoreo electrónico de la salud sin contactos conocidos como las aplicaciones *e-Health* son herramientas tecnológicas que permiten prevenir, diagnosticar, tratar y dar seguimiento a los pacientes en un entorno de gestión de la salud, mejorando la eficiencia en el asma grave. El esquema de Pérez del Llano y colaboradores permite centrarse en los rasgos tratables de la enfermedad de la vía aérea crónica (Figura 10).²⁷

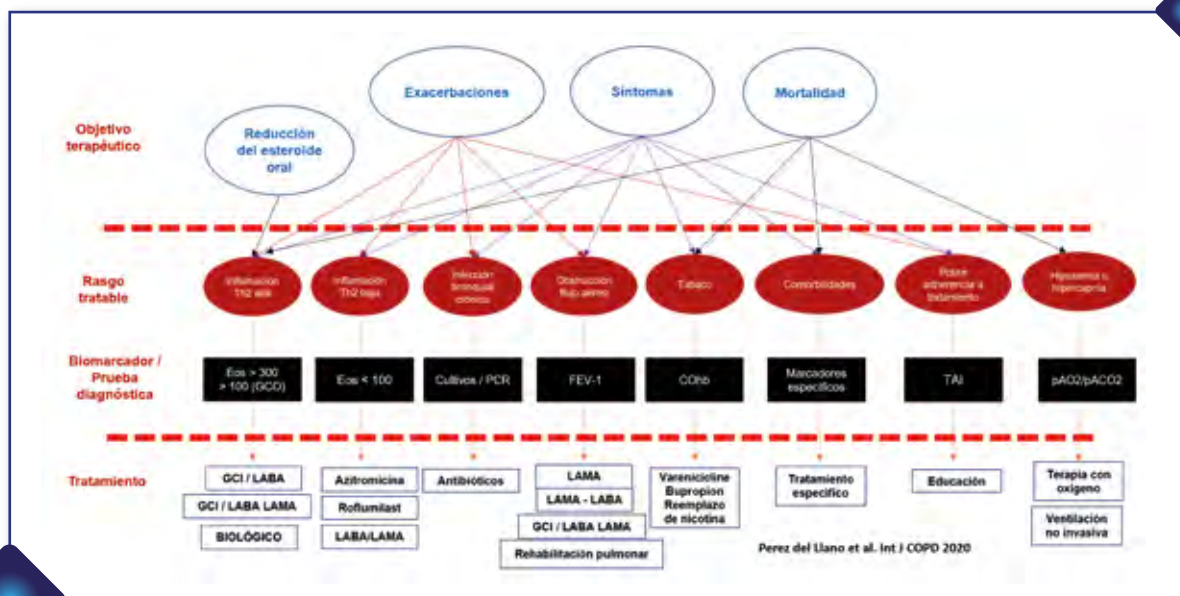


Figura 10. Objetivos, rasgos tratables, biomarcadores y tratamiento. Un reto en el asma-EPOC: olvidarse de las etiquetas y centrarse en los rasgos tratables.

Fuente: tomado de Pérez del Llano et al., 2020.²⁷

Conclusiones

1. El asma grave es un reto diagnóstico que debe sospecharse desde el primer nivel de atención médica.
2. Todo paciente con asma grave deberá ser tratado con terapia biológica en la medida de lo posible.
3. El médico debe centrarse en los rasgos tratables.
4. En todo paciente con asma grave debe fomentarse el abandono del hábito tabáquico, completar su esquema de vacunación, estudiar a detalle sus comorbilidades, fomentar la actividad física regular, apoyar con rehabilitación pulmonar y educar sobre la enfermedad.
5. Las unidades médicas deben considerar la creación de unidades especiales para el tratamiento del asma grave.
6. Los servicios médicos deben contar con diagramas de atención médica (Figura 11).

8. Como clínico, debe contarse con un conocimiento más amplio de la radiología, tema poco abordado y que se trata en la segunda parte del presente capítulo.

Debe considerarse que un paciente que clasifica como asma moderada, pero tiene dos o más comorbilidades no controladas, debe ser diagnosticado y tratado como asma grave para evitar complicaciones.

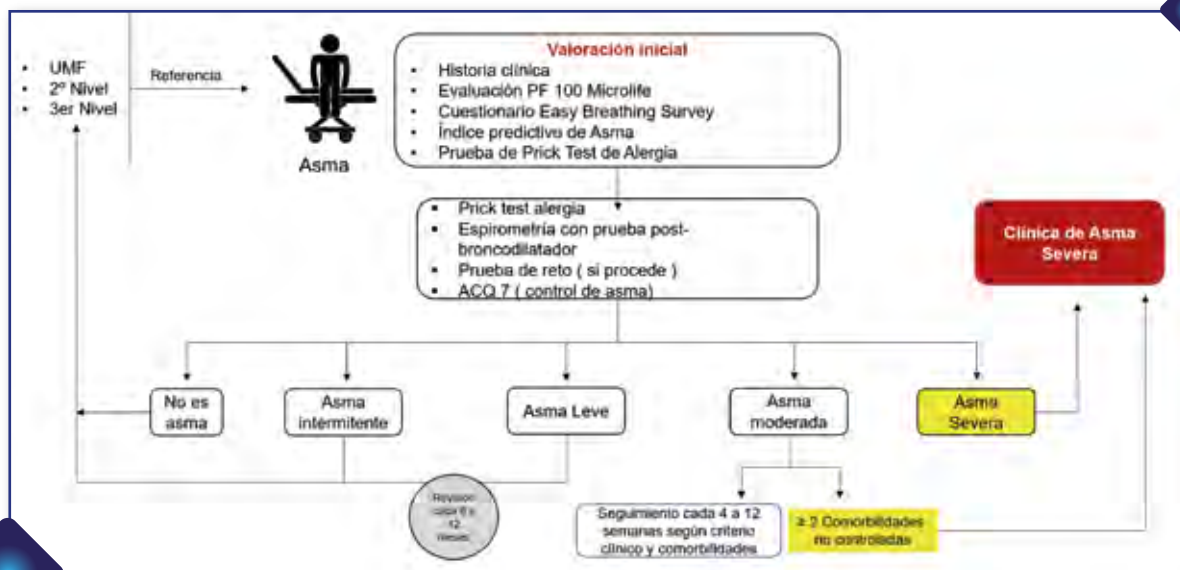


Figura 11. Diagrama de atención en los diversos niveles de atención médica.

Fuente: elaboración del autor.

Fuentes consultadas

- 1.- Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. Op Respir Arch. 2022;4(3):100192.
- 2.- Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2, tomado de < <https://www.separ.es/node/1812>>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 3.- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA, 2022. Tomado de <<https://ginasthma.org/reports/>>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 4.- American Thoracic Society (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1991;144(5):1202-1218.
- 5.- Rabe KF, Adachi M, Lai CKW et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(1):40-47.
- 6.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro B et al. MIA 2021, Manejo integral del asma. Rev Alerg Mex. 2021;68(Suppl1):s1-s122.
- 7.- Rabe KF, Pizzichini E, Ståhlberg B et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006;129(2):246-256.
- 8.- Hall CB, Wakefield D, Rowe TM et al. Diagnosing pediatric asthma: validating the Easy Breathing Survey. J Pediatr. 2001;139(2):267-272.
- 9.- García-Río F, Calle M, Burgos F et al. Normativa SEPAR. Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388-401.
- 10.- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-968.
- 11.- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-338.
- 12.- Martin JG, Panariti A. Asthma phenotypes: ¿do they matter? Arch Bronconeumol. 2017;53(4):177-179.
- 13.- Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(4):414-420.
- 14.- Narendra D, Blixt J, Hannania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. Semin Immunol. 2019; 46:101332.

- 15.- European Medicine Agency (EMA). Omalizumab. Tomado de < ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 16.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Omalizumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 17.- European Medicine Agency (EMA). Mepolizumab. Tomado de <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 18.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Mepolizumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCA-LA-PI-PIL-IFU-COMBINED.PDF](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 19.- European Medicine Agency (EMA). Benralizumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 20.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Benralizumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761070s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761070s000lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 21.- European Medicine Agency (EMA). Dupilumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 22.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Dupilumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 23.- European Medicine Agency (EMA). Tezepelumab. Tomado de < <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 24.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Tezepelumab. < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 25.- European Medicine Agency (EMA). Reslizumab. Tomado de <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinquaero>>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 26.- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Reslizumab. Tomado de < [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf)>, consultado el 19 de enero de 2023.
- 27.- Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R et al. A Proposed approach to chronic airway disease (CAD) using therapeutic goals and treatable traits: a look to the future. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020; 15:2091-2100.

Anexo A

LISTA DE VERIFICACIÓN ANTE CASO SOSPECHOSO DE ASMA GRAVE

La presente lista de verificación está destinada a proporcionar una estructura práctica que se puede utilizar para informar del posible diagnóstico y caracterización del asma grave en la práctica clínica.

PACIENTE: _____ Edad: _____ Registro: _____ Fecha: _____

Preguntas clínicas		Evaluación	Notas
1	¿El diagnóstico de asma ha sido confirmado?	Historial y objetivos compatibles con evidencia en la variabilidad de los síntomas y función pulmonar a lo largo del tiempo, sea espontáneamente o con tratamiento después de la prueba de provocación bronquial.	
2	¿Es grave?	<ul style="list-style-type: none"> • Pobre control • Obstrucción al flujo aéreo • Frecuentes exacerbaciones • Episodios potencialmente mortales 	
3	¿Es el tratamiento óptimo?	Dosis altas de esteroide inhalado y broncodilatador de acción prolongada u otro controlador	
4	¿Su capacidad de autocontrol es el óptimo?	<p>Óptimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Técnica del dispositivo inhalador • Adherencia • Autocontrol • Conocimiento de la enfermedad • Plan de acción por escrito 	
5	¿Los factores gatillo están identificados y tratados o controlados?	<ul style="list-style-type: none"> • Alergenos • Tabaquismo • Infecciones virales • Estrés emocional • Humedad en el medio ambiente • Desencadenantes informados por el paciente 	
6	¿Las comorbilidades se han identificado y tratado?	<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinusitis • Disfunción respiratoria (respirador oral) • Movimiento paradójico de cuerdas vocales • Apnea obstructiva del sueño • Ansiedad y/o depresión • Enfermedad por reflujo gastroesofágico • Obesidad 	

Continuación...

7	¿Cuál es el patrón de inflamación de la vía aérea?	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgica (IgE específica [piel o suero]) • Eosinofílico (FeNo, eosinófilos en esputo y/o en biometría hemática) • Neutrofílico (análisis del esputo) • Mixto (análisis del esputo) • Paucigranulocítica (análisis del esputo) 	
8	¿El plan de gestión individual es óptimo?	Se desarrolla con la evidencia basada en intervenciones que se dirigen a problemas clínicos identificados durante una evaluación sistemática y multidimensional entre pacientes y médicos, siempre teniendo en cuenta las preferencias del paciente	

Fuente: tomado con autorización del Archivo Alergología Hospital General Tacuba ISSSTE Cd. México.

Anexo B
ACQ7 CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA

El cuestionario consta de 7 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Al finalizar se suman los puntos y se divide entre 7.

1	En promedio, durante la última semana ¿con que frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (tos, silbido o ahogo)	0: Nunca 1: Casi nunca 2: Unas pocas veces 3: Varias veces 4: Muchas veces 5: Muchísimas veces 6: Incapaz de dormir, debido al asma
2	En promedio, durante la última semana ¿Cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertar por la mañana?	0: No tuve síntomas 1: Síntomas muy ligeros 2: Síntomas ligeros 3: Síntomas moderados 4: Síntomas bastante graves 5: Síntomas graves 6: Síntomas muy graves
3	En promedio, durante la última semana ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?	0: Nada limitado 1: Muy poco limitado 2: Poco limitado 3: Moderadamente limitado 4: Muy limitado 5: Extremadamente limitado 6: Totalmente limitado
4	En promedio, durante la última semana, hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma	0: Nada en absoluto 1: Muy poco 2: Un poco 3: Moderadamente 4: Bastante 5: Mucho 6: Muchísimo
5	En promedio, durante la última semana, ¿Cuánto tiempo tuvo silbido en el pecho?	0: Nunca 1: Casi nunca 2: Poco tiempo 3: Parte del tiempo 4: Mucho tiempo 5: Casi siempre 6: Siempre
6	En promedio, durante la última semana ¿Cuántas inhalaciones de la medicación que usa para aliviar rápidamente los síntomas (salbutamol) utilizó al día?	0: Ninguna 1: 2 inhalaciones la mayoría de los días 2: 4 inhalaciones la mayoría de los días 3: 8 inhalaciones la mayoría de los días 4: 12 inhalaciones la mayoría de los días 5: 16 inhalaciones la mayoría de los días 6: Más de 16 inhalaciones la mayoría de los días Si no está seguro de responder esta pregunta, le pedimos pida ayuda para hacerlo.

Continuación...

7 A llenar por su médico alergólogo	
FEV-1 pre broncodilatador	0: > 95% del valor de referencia
FEV-1 de referencia	1: 95 - 90%
% del FEV-1 del valor de referencia	2: 89-80%
	3: 79-70%
Anote los valores reales en la línea de puntos y puntúe el %FEV-1 del valor de referencia en la siguiente columna:	4: 69-60%
	5: 59-50%
	6: < 50%

Puntuación total (Suma las puntuaciones de las 7 preguntas)			
Puntuación media (Puntuación total dividida entre 7)			
PUNTUACIÓN	CONTROL DEL ASMA		
De 0 a 0.74	Buen control		
De 0.75 a 1.5	Control parcial		
Más de 1.5	Asma no controlada		

Fuente: tomado y modificado de Sociedad vasco-navarra de patología respiratoria (SVNPAR), <<https://www.svnpar.es/cuestionario/>>.

Abordaje por radiología e imagen del asma grave

Gaspar Alberto Motta Ramírez

Introducción

El abordaje diagnóstico del asma de difícil control y del asma grave es el mismo; sin embargo, identificar cada una de ellas exige una evaluación multidisciplinaria. La Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana (ERS/ATS) señalan que, para establecer el diagnóstico de asma grave, primero es necesaria la confirmación del diagnóstico que se basa, principalmente, en criterios funcionales, como la reversibilidad de la obstrucción de las vías respiratorias y las pruebas de hiperreactividad; la identificación de las comorbilidades potencialmente tratables descartando otras condiciones que podrían asemejarse al asma, lo cual representa todo un reto.¹

Las comorbilidades extrapulmonares son frecuentes en pacientes con asma grave, e investigar una lista extensa de diagnósticos diferenciales puede retrasar el diagnóstico y no necesariamente requerirá una conducta clínica específica, aunque cada caso debe ser individualizado valorando la necesidad de adecuar el tratamiento.²

Reconocimiento de las comorbilidades asociadas con el asma

El no reconocer adecuadamente las comorbilidades asociadas con el asma significa, a menudo, un fracaso terapéutico y el empeoramiento de los síntomas, así como un mayor número de exacerbaciones, mayor gravedad de la enfermedad y más costos sanitarios.



Bronquiectasias

Las bronquiectasias son una de las comorbilidades asociadas con el asma más frecuentes; pueden aumentar las tasas de exacerbaciones y de inflamación de las vías aéreas respiratorias, causando deterioro de la función respiratoria. De hecho, la herramienta estándar de oro para el diagnóstico de bronquiectasias es la tomografía computada de alta resolución (TCAR), aunque no está indicada de forma rutinaria para pacientes con asma y sólo se realiza en casos complejos y seleccionados.³

La prevalencia exacta de bronquiectasias en el asma es desconocida, algunas series reportan de 3 a 7%.¹ Su identificación es más probable en pacientes mayores con enfermedad de larga evolución, deterioro funcional y exacerbaciones frecuentes, especialmente si se asocian con infecciones bacterianas por *Pseudomonas aeruginosa*. Hasta la fecha, ningún estudio ha relacionado la severidad del asma mediante puntajes clínico-radiológicos o puntuaciones clínicas como el índice de gravedad de las bronquiectasias.³

Neumonía

En presencia de asma, debe prestarse mucha atención a la posibilidad de neumonía. Esta es la causa del mayor número de peticiones de telerradiografía de tórax (Ttx) en estos pacientes. Una buena práctica clínica es considerar el que casi todas las opacidades en el grupo de edad pediátrica son secundarias a atelectasias y no a neumonía.

Neumotórax

Las complicaciones pulmonares son secundarias al atrapamiento de aire durante los episodios agudos de broncoespasmo. El neumotórax es tan raro en el asma, que su identificación aumenta la posibilidad de la existencia de aspiración de cuerpo extraño.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La rinosinusitis crónica (RSC) se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales con cuatro síntomas cardinales: obstrucción nasal, drenaje, pérdida del olfato, dolor facial u opresión por, al menos, los últimos tres meses. La prevalencia de RSC es de 22 a 45% de los pacientes con asma.¹

La radiografía de senos paranasales está indicada cuando hay síntomas rinosinusales. Zamarron y colaboradores⁴ encontraron que, en pacientes con asma grave, la tomografía computada (TC) de senos paranasales demostraba que 70.5% de los pacientes presentaba engrosamiento mucoso y en 46.7% se identificaron pólipos nasales. Ambos hallazgos son más frecuentes en hombres y pacientes con niveles altos de eosinófilos en sangre.

Las guías destacan a la TC de senos paranasales y tórax como herramienta útil para evaluar la enfermedad; aunque sugieren su indicación en pacientes con presentación atípica y con criterios poco establecidos. Ambos estudios son importantes en el tratamiento del asma grave, ya que permiten detectar hallazgos de alta prevalencia que pueden conducir a un peor control. Por tanto, en una era de medicina personalizada y en constante desarrollo de nuevas terapias, es recomendable realizar TC de senos paranasales y tórax en los pacientes diagnosticados con asma grave.⁴

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La prevalencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se estima, en algunos estudios, de 0.7 a 3.5% en pacientes con asma.¹

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tanto el asma como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias y constituyen importantes problemas de salud pública. El asma es una de las enfermedades pulmonares crónicas más comunes, sobre todo en la infancia. Por su parte, la EPOC es la enfermedad pulmonar crónica más frecuente en la edad adulta. El asma grave con limitación persistente del flujo aéreo y la EPOC se caracterizan por la limitación irreversible del flujo aéreo y la remodelación de las vías aéreas.^{5,6}

Obojski y colaboradores⁶ señalan que, con el transcurso del tiempo, el asma grave con limitación persistente del flujo aéreo y la EPOC pueden llegar a mostrar algunas similitudes morfológicas: la remodelación de los bronquios es más frecuente en el grupo de asma que en el grupo de EPOC, en tanto que el engrosamiento de la pared a lo largo del árbol bronquial se observa en los pacientes con asma grave, mientras que en los pacientes con EPOC suele afectar a los bronquios entre la quinta y la novena generación. Por su parte, el enfisema es un fenómeno que puede ocurrir en ambos padecimientos. Se requiere mayor investigación sobre las diferencias en los mecanismos de remodelación y cambios del parénquima pulmonar entre el asma y la EPOC.

Solapamiento o traslape entre asma grave y EPOC

La prevalencia de las enfermedades respiratorias, como el asma y la EPOC, es alta. En algunos pacientes pueden presentarse simultáneamente (ACO). Este término se utiliza para describir a pacientes que presentan limitación al flujo aéreo y características consistentes tanto con asma como con EPOC. En población general, la prevalencia del ACO es de 1.6 a 4.5%, en tanto que en pacientes con diagnóstico de asma se estima entre 13.3 y 61%, mientras que en pacientes con EPOC va de 12.1 a 55.2%, dependiendo de la población estudiada. En Latinoamérica, la prevalencia descrita de ACO es de 2.3 a 26%.

Abordaje por radiología e imagen

Existen métodos diagnósticos de gabinete no invasivos que contribuyen a la evaluación y seguimiento del asma pediátrica y/o adulta, principalmente la Ttx y la TCAR (**Tabla 1**).

El estudio de imágenes en asma grave debe incluir, al menos, a la Ttx. En caso de observarse compromiso del parénquima pulmonar en la Ttx, disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) o presentación clínica atípica en adultos y niños, se recomienda evaluar con TCAR para identificar diagnósticos alternativos. La TCAR con fase en espiración permite, además, evaluar el grado de atrapamiento aéreo, fenómeno que se ha correlacionado con la severidad del asma y con exacerbaciones frecuentes.

Tabla 1. Modalidades de imagen utilizadas en asma grave con utilidad clínica potencial y otras consideraciones descritas

Modalidad de imagen	Evaluación
Telerradiografía de tórax	La imagen basal típica en pacientes con asma muestra aireación normal o levemente incrementada, hiperinflación de ambos pulmones, mayor definición de las marcas lineales parahiliares, con o sin engrosamientos peribronquiales
Tomografía computada de alta resolución	Técnica de elección para estudiar las enfermedades difusas y las de vía aérea pequeña. Herramienta estándar de oro para diagnóstico de bronquiectasias. No se indica de forma rutinaria para pacientes con asma, sólo en casos complejos y seleccionados
Tomografía computada multidetector	Puede visualizar las paredes de las vías respiratorias <i>in vivo</i> , pero no puede identificar estructuras dentro de la pared, sólo puede visualizar la pared como una estructura sólida
Tomografía computada cuantitativa	Genera una evaluación detallada del árbol de las vías respiratorias, el parénquima y la vascularidad pulmonar, así como la ventilación regional. Describe de forma no invasiva la remodelación subyacente de las vías respiratorias, el grado de atrapamiento de aire, hiperinsuflación y características de deformación pulmonares
Resonancia magnética y resonancia magnética funcional pulmonar	Por lo general se utiliza con ^3He polarizado o ^{129}Xe para detectar anomalías en la ventilación regional. Puede combinarse con TC para una mejor vista de las estructuras pulmonares

^3He : helio-3; ^{129}Xe : xenón-129; TCMD: tomografía computada multidetector; TC: tomografía computada.

Fuente: modificado de Krings et al., 2022.⁷

Los hallazgos radiológicos del asma no complicada se deben a cambios anatomopatológicos y fisiopatológicos. Por ejemplo, mediante resonancia magnética funcional pulmonar (fMRI) con gas noble hiperpolarizado es posible visualizar, medir y tratar de forma no invasiva la heterogeneidad en la ventilación, consecuencia de la remodelación heterogénea de las vías respiratorias, en tanto que las imágenes de la TC permiten medir la morfología de las vías respiratorias. Las imágenes de los pulmones y las vías respiratorias permiten cuantificar el éxito del tratamiento.

Utilidad clínica potencial	Otras consideraciones
<p>Suele ser normal, no debe ser un estudio rutinario en el diagnóstico de asma y se recomienda realizarlo para descartar patologías asociadas</p>	<p>El valor real radica en la capacidad inherente al método radiológico para identificar o excluir etiologías y complicaciones que conllevan y/o pueden imitar al asma, además de excluir complicaciones para el diagnóstico de esta enfermedad</p>
<p>Brinda una mejor imagen de los cambios estructurales en los pulmones y en las vías aéreas, como remodelación (incluido el estrechamiento luminal, el engrosamiento de la pared y el atrapamiento de aire, todos determinantes importantes del flujo de aire) de manera no invasiva y reproducible</p>	<p>Los protocolos de baja radiación y estandarización son importantes</p>
<p>La TCMD con <i>software</i> específico ha identificado tres fenotipos radiológicos: bronquiectasias, engrosamiento de las paredes bronquiales y atrapamiento aéreo</p>	<p>Los protocolos de baja radiación y estandarización son importantes</p>
<p>Se asocia con la remodelación de la vía aérea demostrable mediante biopsia; útil en la evaluación de la severidad del asma y respuesta a los broncodilatadores. En pacientes con asma grave mostró una expansión pulmonar caracterizada por menor magnitud y mayor isotropía vs. aquellos con asma moderada. También se asocia con el fenotipo clúster y puede predecir la disminución de la función pulmonar y exacerbaciones</p>	<p>Los protocolos de baja radiación y estandarización son importantes. Y el análisis cuantitativo que utiliza inteligencia artificial puede ser rentable</p>
<p>Porcentaje de defectos en la ventilación asociado con la severidad del asma y de la obstrucción, síntomas / puntaje y medicamentos para las vías respiratorias</p>	<p>La falta de exposición a la radiación hace más atractivo este estudio para las evaluaciones longitudinales. Sin embargo, proporciona menos detalles estructurales, como en la TC y requiere polarizador en un centro especializado</p>

Telerradiografía de tórax

La telerradiografía de tórax (Ttx) suele ser normal y no debe ser un estudio rutinario para el diagnóstico del asma, por lo que se recomienda realizarla para identificar patologías asociadas. La Ttx basal típica de los pacientes con asma muestra aireación normal o

levemente incrementada, hiperinflación de ambos pulmones, mayor definición de las marcas lineales parahiliares y con o sin engrosamientos peribronquiales.

La utilidad real de la Ttx radica en su capacidad inherente al método radiológico para identificar o excluir etiologías y complicaciones que conlleven o imiten la enfermedad, además de excluir cualquier complicación para el diagnóstico del asma, como: edema pulmonar cardiogénico, tumores, atelectasias, neumonía (**figuras 1 y 2**), enfisema obstructivo y fenómenos de bloqueo aéreo (neumomediastino, neumotórax y enfisema subcutáneo) (**Figura 3**).



Figura 1A. Telerradiografía de tórax que demuestra radiopacidad mal definida proyectada sobre el campo pulmonar izquierdo entre el séptimo y octavo espacio intercostal.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor



Figura 1B. Acercamiento al área de interés de la proyección demostrada en 1A, y que confirma la afección al espacio aéreo.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.

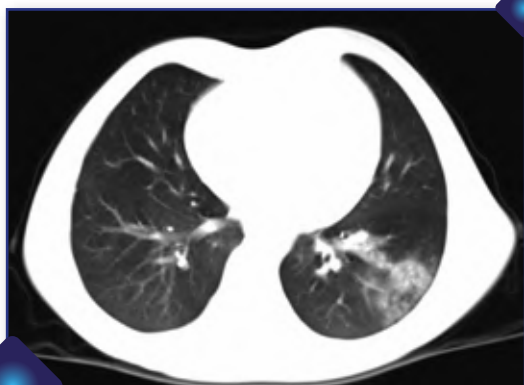


Figura 1C. Imagen de TC. Corte axial que define la afección al espacio aéreo en topografía del segmento 9 y que corresponde a un proceso de condensación pulmonar periférico.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.

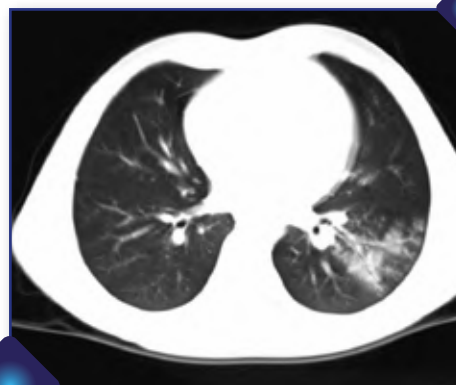
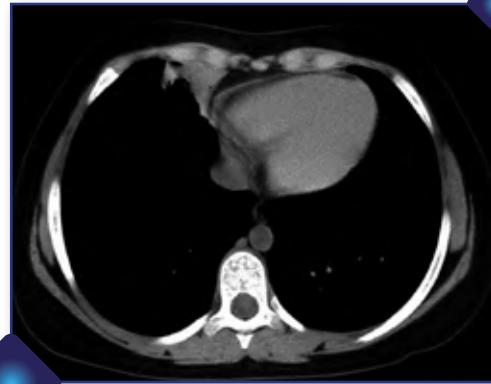
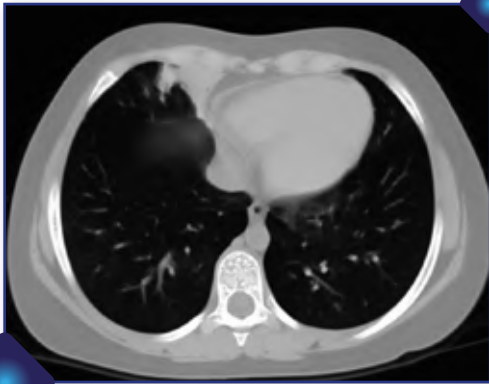


Figura 1D. Imagen de TC. Corte axial que define la afección al espacio aéreo en topografía del segmento 9 y que corresponde a un proceso de condensación pulmonar con broncograma aéreo.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.



Figuras 2A y 2B. imágenes de TC. Corte axial con ventana pulmonar y mediastinal, respectivamente, que definen la afección al espacio aéreo en topografía derecha, segmento 5 y que corresponden a un proceso de condensación pulmonar, así como áreas de atrapamiento aéreo en topografía derecha, segmento 7.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.



Figuras 2C y 2D. Imágenes de TC. Corte axial con ventana pulmonar y mediastinal, respectivamente, que definen la afección al espacio aéreo en topografía derecha, segmento 5, y que corresponden a un proceso de condensación pulmonar con broncograma aéreo.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.

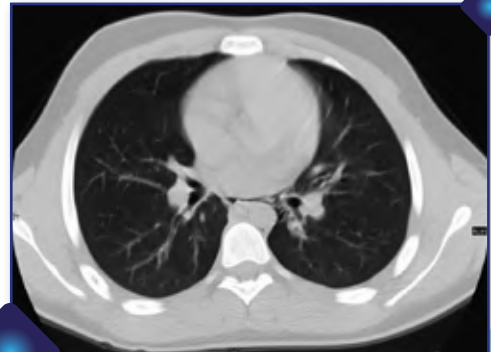
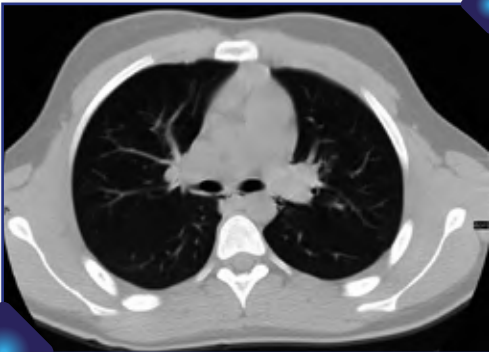


Figura 3A y 3B. Imágenes de TC, cortes axiales con ventana pulmonar que definen neumomediastino en un paciente con asma grave.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.



Tomografía computada

Las guías actuales recomiendan la TC en casos de asma de difícil control, particularmente en aquellos pacientes con una enfermedad no controlada que no responde a terapias o en aquellos que tienen presentaciones atípicas, la TC se utiliza para descartar asma que simula otro diagnóstico diferencial.⁵

La TC torácica es una técnica sensible, con excelente resolución espacial y que aporta un detalle anatómico que, en muchos casos, puede sobreponerse a la valoración patológica. Hace factible definir anomalías asociadas con bronquiectasias, bronquiolitis, alteraciones vasculares o compromiso de la vía aérea central, así como evidencia de engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias u oclusiones de manera no invasiva. También es una herramienta útil previa a la realización de broncoscopia.²

Es indispensable tener presente el costo y el uso de radiación ionizante de la TC, lo que condiciona su empleo rutinario en población pediátrica.

Los avances en las técnicas de la TC incluyen la radiómica, inteligencia artificial (IA) y velocimetría de rayos X para obtener imágenes de los pulmones, así como el potencial de imágenes de TC de dosis ultra baja y el advenimiento de una nueva generación de sistemas de TC basados en tecnología de detección de conteo de fotones. La radiómica ha demostrado potencial para tareas predictivas y pronósticas, explotando patrones de alta dimensión (principalmente relacionados con la textura) en datos de imágenes médicas.⁸⁻¹⁰

Las técnicas de análisis de textura han despertado interés para abordar un problema bien conocido con la inspección visual de imágenes médicas, a saber: la evaluación y el diagnóstico subjetivos. Este nuevo paradigma, llamado radiómica, se basa en la transformación de imágenes médicas en datos minables* que se hizo factible al aplicar transformaciones matemáticas en áreas específicas de tejido. La tecnología de aprendizaje profundo ha revolucionado el campo de la IA y, como resultado, el rendimiento de sus algoritmos se acerca al rendimiento humano para un número cada vez mayor de tareas específicas. La velocimetría de rayos X integra imágenes de rayos X (fluoroscópicas) con un procesamiento de imágenes único para producir mediciones cuantitativas en cuatro dimensiones del movimiento del tejido pulmonar y cálculos precisos de la ventilación pulmonar.⁸⁻¹⁰

El mejoramiento de las técnicas de TC y el desarrollo conjunto de algoritmos cuantitativos para medir el grosor de la pared de la vía aérea y el área de luz son útiles para cuantificar el atrapamiento de aire, y se utilizan con cada vez más frecuencia para estudiar las enfermedades obstructivas pulmonares. Además, las imágenes pueden ser obtenidas a dosis bajas de radiación para reducir al mínimo la exposición.

Roach y colaboradores¹¹ publicaron un sistema integral de puntuación de imágenes del asma para identificar anomalías específicas y relacionarlas con fenotipos inflamatorios en población pediátrica. Las imágenes se estudiaron para cuantificar las bronquiectasias, el engrosamiento de la pared bronquial, la opacidad en vidrio esmerilado, el taponamiento mucoso, las consolidaciones, las densidades lineales y el atrapamiento de aire. Cada categoría se calificó de 0 a 2 en cada una de las seis regiones lobares (con la llingula separada del lóbulo superior izquierdo). Las anomalías más comunes observadas en más de la mitad de los participantes fueron las densidades lineales y el atrapamiento de aire.

Según la puntuación general y las subpuntuaciones, no hubo diferencias entre los subgrupos individuales de fenotipo inflamatorio; neutrófilo, eosinófilo, granulocítica mixta o paucigranular. Sin embargo, cuando se agruparon en fenotipos inflamatorios de las vías respiratorias (neutrófilos, eosinofílicos y granulocíticos mixtos) y no inflamatorios (paucigranulares), aquellos que dieron positivo para las células de inflamación

* Minable: una vista minable se refiere a un conjunto de datos que, de acuerdo con su relevancia, son los más importantes dentro del contenedor de datos y, así mismo, al agrupar estos datos, su proceso se realiza con mayor facilidad (NdelA).

de las vías respiratorias obtuvieron una puntuación más alta en la cuantificación de las bronquiectasias. Estos resultados señalan que aquellos pacientes con cualquier fenotipo inflamatorio podrían ser más propensos a desarrollar daño permanente en las vías respiratorias, como lo indica una puntuación alta en la cuantificación de las bronquiectasias.⁹

Tomografía computada de alta resolución

La TCAR es la técnica de elección para estudiar las enfermedades difusas y las de vía aérea pequeña. Su elevado rendimiento diagnóstico permite determinar y cuantificar el grado de remodelamiento, el engrosamiento de la pared bronquial, la valoración de la vía aérea pequeña y la identificación de bronquiectasias con mejor resolución espacial, sensibilidad y especificidad que la Ttx y la TC convencional.

La TCAR es una herramienta importante no sólo porque ayuda a descartar una enfermedad que podría agravar o simular un asma grave, sino porque brinda una mejor imagen de los cambios estructurales en los pulmones y en las vías aéreas (remodelación, estrechamiento luminal, engrosamiento de la pared y atrapamiento de aire), todos ellos determinantes importantes del flujo de aire, de manera no invasiva y reproducible.

Este método de imagen puede identificar mejor el atrapamiento de aire espiratorio como atenuación en mosaico con engrosamiento de la pared bronquial, opacidades "en parches" bilaterales del espacio aéreo en topografía apical y basal. También muestra opacidades en vidrio esmerilado (**figuras 4 y 5**).

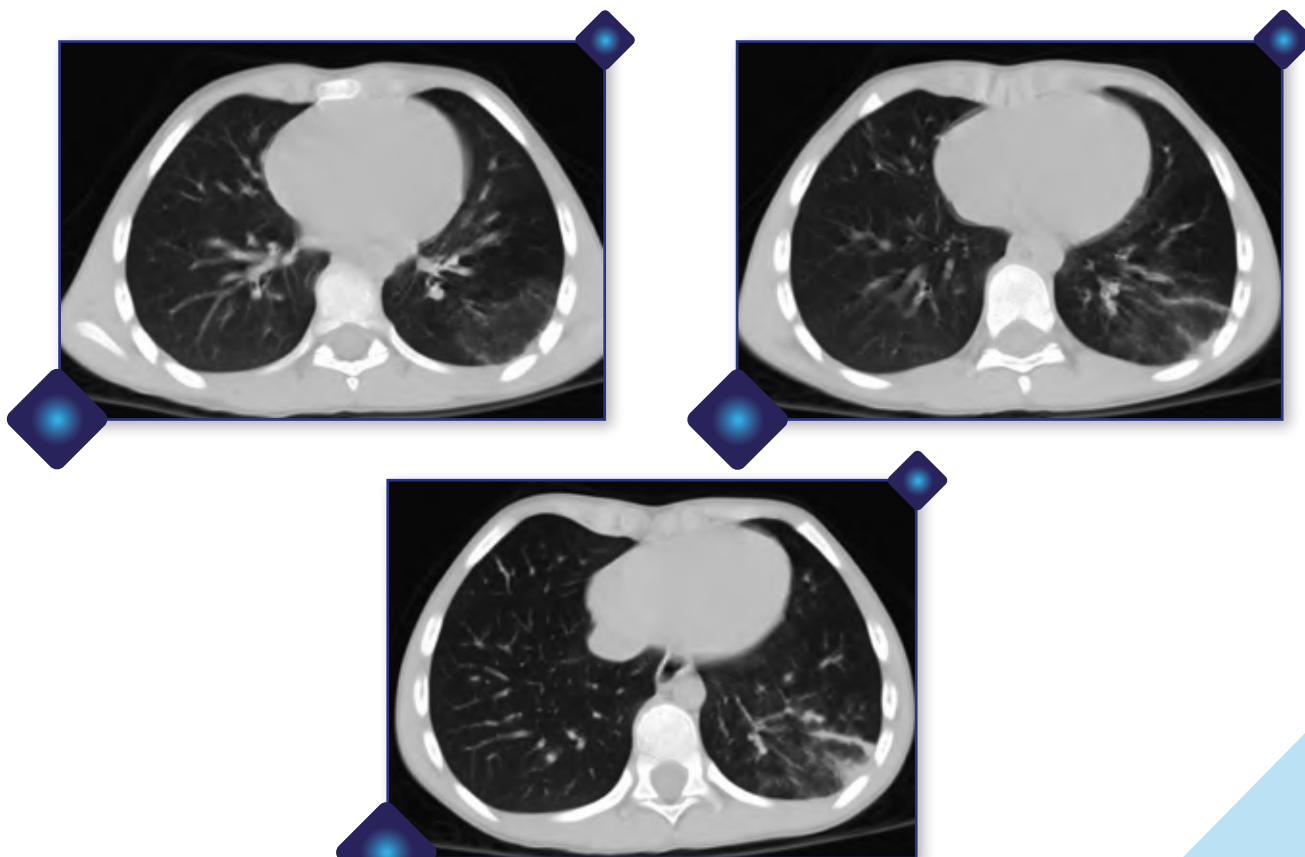


Figura 4A a 4C. Imágenes de TC. Cortes axiales con ventana pulmonar que definen la afección al espacio aéreo en topografía izquierda, segmentos 9 y 10, que corresponden a un patrón de opacidad en vidrio esmerilado, así como patrón de atenuación en mosaico, acompañado de atelectasia asociada.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.

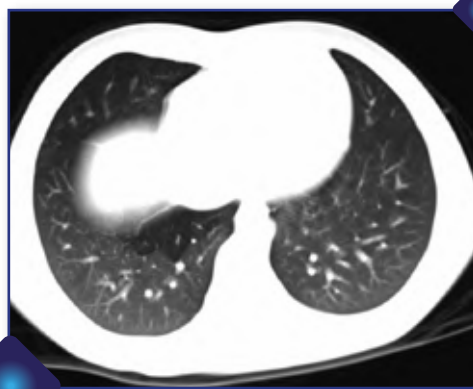
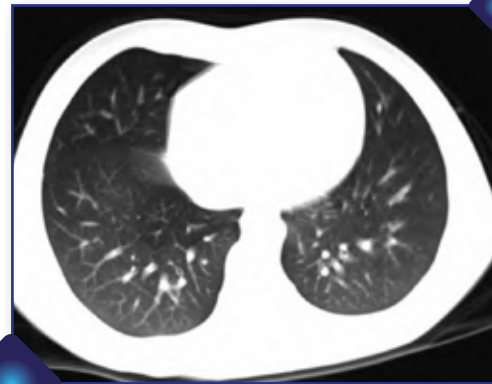
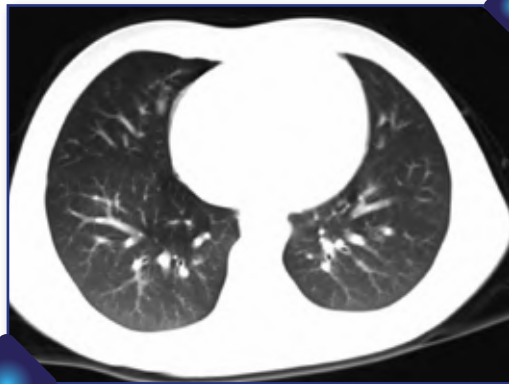


Figura 5A a 5C. Imágenes de TC. Cortes axiales con ventana pulmonar que definen la afección al espacio aéreo en topografía derecha, segmentos 5 y 7 e izquierda, segmentos 4 y 7+8 y que corresponden a un proceso de atrapamiento aéreo que genera un patrón en mosaico de vidrio deslustrado.

Fuente: Banco de imágenes, archivo personal del autor.

Ante la progresión de la enfermedad, es factible observar una consolidación pulmonar generalizada con o sin broncograma aéreo. La etapa fibroso-proliferativa se caracteriza por aparición de cambios reticulares en los pulmones evidentes tanto en la Ttx como en la TC, aunque hay variabilidad en los cambios fibroso-parenquimatosos con bronquiectasias, formación de quistes y reducción volumétrica pulmonar. La TCAR es más específica y sus hallazgos son: (1) engrosamiento de las paredes bronquiales, (2) bronquiectasias cilíndricas, (3) opacidades lineales gruesas, (4) áreas de disminución de la densidad (patrón en mosaico), (5) impactación mucoide en los bronquios grandes o relleno e impactación de la luz bronquiolar por moco o material infectado, (6) opacidades centrolobulillares pequeñas y (7) consolidación del espacio aéreo. Sobre la base de los hallazgos de la TCAR, las enfermedades de la vía aérea pequeña se dividen en dos grandes grupos: (1) aquellas con signos morfológicos directos de afectación bronquiolar, y (2) aquellas con signos indirectos de afectación bronquiolar (atrapamiento aéreo / patrón "en mosaico") siendo de utilidad para estudiar las complicaciones asociadas al asma (como la aspergilosis broncopulmonar alérgica [ABPA]) o valorar los procesos clínicamente similares, como la neumonitis por hipersensibilidad.

Los signos directos e indicativos de la patología bronquiolar mediante TCAR son: (1) engrosamiento de la pared bronquiolar, (2) dilatación de la luz bronquiolar y (3) impactación mucoide en los bronquios grandes / relleno e impactación de la luz bronquiolar por moco o material infectado.

El patrón "en mosaico" referido anteriormente en las imágenes del parénquima pulmonar se define como la alternancia de áreas con diferentes valores de atenuación. Este patrón es inespecífico y puede observarse tanto en las enfermedades infiltrativas difusas como en las enfermedades de la vía aérea pequeña o en enfermedades pulmonares de causa vascular. En individuos normales, cuando se realizan cortes espiratorios, la densidad del parénquima pulmonar aumenta de modo uniforme debido a la disminución fisiológica del aire intrapulmonar. Esto no ocurre en las enfermedades pulmonares en las que hay atrapamiento aéreo.

En la TCAR dinámica, los cambios en la densidad pulmonar y en el área seccional durante las fases inspiratoria y espiratoria se utilizan como índices de la ventilación pulmonar. Los cortes complementarios en espiración deben formar parte del protocolo de estudio de la patología de la vía aérea pequeña y los hallazgos sugieren que las mediciones derivadas pueden ser usadas potencialmente como un marcador no invasivo en el asma para monitorear la progresión de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

La identificación de atrapamiento aéreo es un hallazgo radiológico indirecto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y se asocia con frecuencia a las enfermedades con afectación de la vía aérea pequeña (bronquiolitis / asma).

La remodelación de las vías respiratorias (RA) es una característica patológica progresiva de las enfermedades pulmonares obstructivas, incluida el asma, que se manifiesta en forma de cambios significativos, progresivos y, hasta la fecha, aparentemente irreversibles en distintos compartimentos estructurales del aparato respiratorio. En consecuencia, la RA se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la disminución gradual de la función pulmonar asociada con el asma. Anteriormente se determinaba el grado de RA mediante examinación histológica; sin embargo, ahora es posible determinar, cuantificar y valorar el grado de remodelamiento y el engrosamiento de la pared bronquial, así como identificar bronquiectasias y cambios por enfisema con el uso de la TCAR, logrando más detalle que con TC y/o Ttx.

Los cambios estructurales pueden contribuir a una disminución gradual de la función pulmonar y, potencialmente, a la pérdida de la elasticidad pulmonar, ocasionando hiperinsuflación y atrapamiento de aire en los pulmones.


La RA reduce la eficacia de los tratamientos broncodilatadores y correlaciona con la severidad de la enfermedad, aunque sus consecuencias clínicas aún no se comprenden por completo.

En la población adulta, el análisis cuantitativo del atrapamiento aéreo se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la obstrucción de la vía aérea periférica. La TCAR es más sensible en comparación con los exámenes funcionales respiratorios para evaluar la enfermedad de la vía aérea pequeña; de hecho, los flujos espiratorios forzados son muy variables y se ven influidos por la obstrucción de la vía aérea y los cambios volumétricos.

También existe una correlación entre el atrapamiento de aire y la capacidad pulmonar total. Además, el volumen gaseoso total se correlacionó inversamente con el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) / capacidad vital forzada (FVC) y el flujo espiratorio forzado máximo (PEF), por lo que la TCAR puede emplearse para evaluar la eficacia del tratamiento establecido.

Tomografía computada multidetector

A pesar de los avances en la clínica, manejo y tratamiento médico, como corticosteroides inhalados (ICS), broncodilatadores y productos biológicos, un subgrupo de pacientes con asma todavía desarrolla obstrucción fija del flujo de aire (FAO, por sus siglas en inglés) y muestra disminución acelerada de la función pulmonar.¹²



Shimizu y colaboradores¹¹ señalan que los estudios de tomografía computada multidetector (TCMD) de tórax han demostrado disminución en la densidad pulmonar y aumento del porcentaje de área con baja atenuación (LAA%, por sus siglas en inglés) en pacientes con asma.¹² Por sí solo, el LAA% no permite abordar por completo la cuestión,¹² pero junto con el análisis de fractales (propiedad de un objeto que exhibe autosimilitud en varias escalas de longitud), puede utilizarse para el análisis morfológico de los pulmones ya que se rige por una ley de potencia caracterizada por el exponente D,^{13,14} por lo que Shimizu y colaboradores¹² evaluaron la destrucción del parénquima utilizando una combinación de exponente D y LAA% en pacientes con asma y pacientes con EPOC. La destrucción del parénquima se asoció con una disminución acelerada del VEF1, lo que sugiere la implicación tanto de las vías respiratorias como del parénquima en la fisiopatología de un subgrupo de asma.^{12,15}

Por lo tanto, la evaluación del parénquima con una combinación del LAA% y el exponente D en la TCMD muestra que la destrucción del parénquima ocurre en aquellos pacientes con asma y limitación persistente del flujo de aire, independientemente del estado de fumador y la severidad del asma.¹²

Con el *software* específico utilizado en la TCMD se han identificado tres fenotipos radiológicos: bronquiectasias, engrosamiento de las paredes bronquiales y atrapamiento aéreo. Estos hallazgos han permitido establecer una correlación directa entre los síntomas clínicos y una mayor duración del asma, antecedentes de infecciones, elevación de neutrófilos en la vía aérea, engrosamiento de la pared de la vía aérea, descenso de la función pulmonar, atopia y enfermedad de la vía aérea pequeña con mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo.

La TCMD es útil para valorar cuantitativamente el grado de atrapamiento aéreo en los pacientes con enfisema e incluso en pacientes con asma. También permite medir los cambios en los ventrículos cardiacos y la vasculatura pulmonar central con técnica volumétrica, sin contraste y no sincronizadas con electrocardiograma (ECG), demostrando que el tamaño ventricular cardiaco más pequeño puede estar asociado con una enfermedad más grave y una mayor tasa de exacerbaciones del asma. Estos hallazgos sugieren que el asma grave se relaciona con cambios en la morfología cardiaca, lo que abre nuevas vías de investigación para la etiología y el tratamiento del asma.¹⁶

Imágenes del atrapamiento de aire y del grosor de la pared de las vías respiratorias también son posibles de obtener con la TCMD de forma más eficiente que con la TC 3D, aunque no es posible identificar ninguna estructura dentro de la pared y es poco probable que este parámetro aislado sea útil para identificar y tratar a las personas con asma grave.¹⁷

Eddy y colaboradores¹⁸ realizaron un recuento total de vías respiratorias (TAC, por sus siglas en inglés) por TC en asma y evaluaron esta relación con la severidad del asma, la morfología de las vías respiratorias y la función pulmonar. Encontraron que el recuento del TAC disminuyó significativamente en los pacientes que presentaban mayor severidad de asma, relacionándolo con el grosor de la pared de las vías respiratorias y los defectos de ventilación, además de que el árbol de vías respiratorias está truncado, lo que reduce las vías respiratorias terminales de manera similar a lo que se informa en EPOC moderada. Esto puede estar relacionado con la obstrucción de vías respiratorias (taponamiento luminal, colapso de las vías respiratorias o engrosamiento de la pared) en lugar de destrucción u obliteración en el asma.¹⁸

En lo referente a la impactación mucoide en los bronquios grandes / relleno e impactación de la luz bronquiolar por moco o material infectado, no se ha establecido su vínculo con la obstrucción del flujo de aire en el asma grave crónica, y se desconoce el papel de los eosinófilos y sus productos en la formación de tapones de moco. Para su estudio se utiliza un sistema de puntuación que evalúa los tapones de moco, con base en el número de segmentos pulmonares obstruidos en un área a más de 20 mm de la pleura costal y diafragmática.¹⁹

Duncan y colaboradores¹⁹ desarrollaron y aplicaron un sistema de puntuación basado en el segmento broncopulmonar para cuantificar los tapones de moco en TCMD analizando las relaciones entre las puntuaciones

del tapón mucoso, el VEF1 y los eosinófilos en las vías respiratorias. Se mostró evidencia de que los tapones de moco en las vías respiratorias son comunes en el asma grave crónica, persisten con el tiempo y contribuyen a los mecanismos de obstrucción crónica del flujo de aire, por lo que la detección de tapones de moco en el pulmón mediante la TCMD puede servir como biomarcador de la severidad y exacerbaciones, junto con el recuento de eosinófilos en sangre²⁰ (Figura 6).

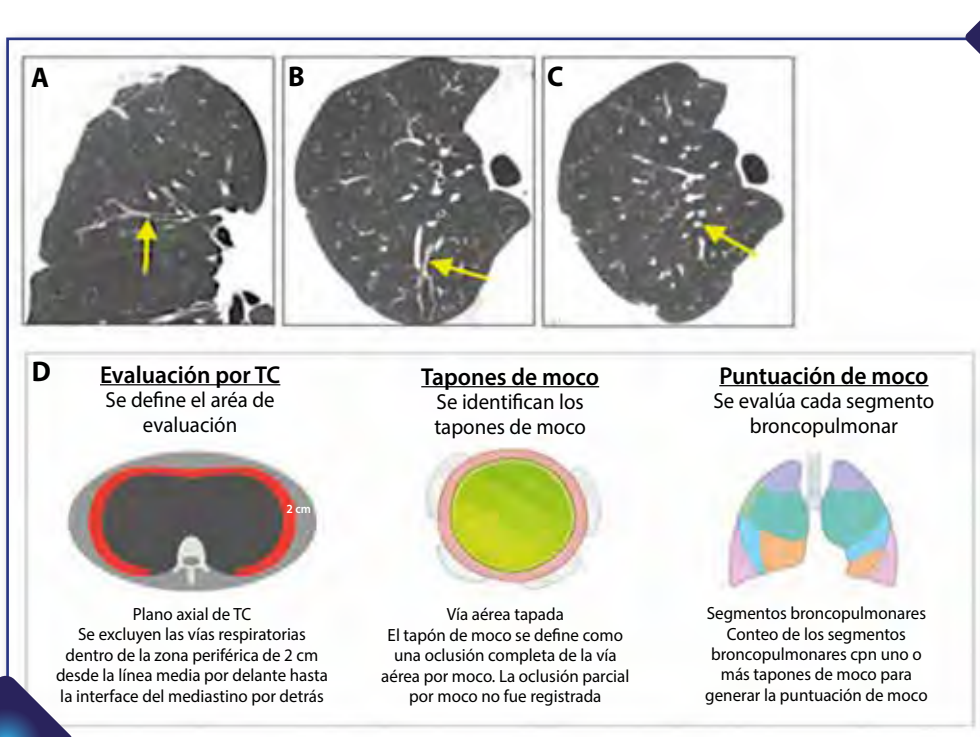


Figura 6. Desarrollo y distribución de la puntuación de mucosidad de la TC en pacientes con asma y sujetos sanos. (A) Tapón mucoso con ramificación (flecha amarilla) visto en corte longitudinal se identifica como una opacificación tubular (plano frontal). (B) Tapón mucoso (flecha amarilla) con extensa ramificación visto en corte longitudinal (plano transversal). (C) El tapón mucoso (flecha amarilla) visto en sección transversal se identifica como opacificación redondeada (plano transversal). (D) Representación esquemática que muestra cómo se evaluaron las MDCT para generar la puntuación de moco. Se excluyeron de la evaluación las vías respiratorias dentro de la zona periférica de 2 cm en la TCMD (mostrada en rojo) o las vías respiratorias que estaban parcialmente ocluidas. Los tapones de moco se definieron como la oclusión completa de una vía aérea. Cada segmento broncopulmonar fue evaluado y puntuado para la presencia o ausencia de uno o más tapones de moco, y las puntuaciones de los segmentos se sumaron para generar la puntuación de moco.

Fuente: modificado de Dunican et al., 2018.¹⁹

Tomografía computada cuantitativa

El desarrollo de nuevas generaciones de equipos de TC y el avance en las técnicas de postprocesamiento de imágenes permiten ampliar el alcance del examen y la precisión de las imágenes. Ambos atributos son la base de las tomografías computadas cuantitativas (TCc), que permiten medir numerosos parámetros⁵ no demostrables por otros medios y puede diferenciar entre enfermedades pulmonares a través de una evaluación precisa de la ubicación, extensión y gravedad de la enfermedad.²⁴



En la práctica clínica, la evaluación cualitativa (visual) de las imágenes de TC por parte de un médico radiólogo proporciona información sobre el diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa, estima la gravedad de la enfermedad y apoya la identificación de complicaciones. La TCc es una técnica emergente que proporciona algunas ventajas sobre la evaluación cualitativa, ya que permite la detección temprana y precisa de enfisema y enfermedad de las vías respiratorias, además de ayudar a evaluar la carga de la enfermedad tanto en la EPOC como en la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Este enfoque está comenzando a usarse como un biomarcador sustituto en ensayos clínicos para evaluar la respuesta a la terapia.²⁵

Hoy en día, el análisis cuantitativo de la TCAR de tórax desempeña un importante papel tanto en el diagnóstico preciso como en el manejo longitudinal del asma al mejorar la caracterización y cuantificación de la enfermedad y aumentar la reproducibilidad de la evaluación de la gravedad de la enfermedad.

El análisis cuantitativo implica diversos enfoques para determinar cambios en varias características a lo largo del tiempo,²¹ como la remodelación de la pared bronquial, su relación con la limitación del flujo de aire y otros resultados clínicos.^{5,22,23} Además, un índice cuantitativo de la severidad de la enfermedad puede servir como herramienta útil o criterio de valoración sustituto para evaluar la eficacia del tratamiento.²¹

La técnica de TCc proporciona una evaluación objetiva basada en la densidad y la textura de los pulmones, con algunas ventajas en comparación con los estudios convencionales que utilizan la evaluación cualitativa (visual).^{25,26} Se evalúan los siguientes parámetros de TCc:

- 1.- Volumen pulmonar total: el volumen pulmonar total y la atenuación de todos los vóxeles que se incluyen en la evaluación del segmento pulmonar a estudiar se calculan y se crea un histograma de densidad pulmonar media para cada sujeto en estudio.
- 2.- Densidad pulmonar media.
- 3.- Índice de atrapamiento de aire por TC (porcentaje; atenuación ≤ 856 HU): la heterogeneidad de la ventilación es una característica omnipresente del asma y en las imágenes de la TC se visualiza como áreas/defectos de hiperlucidez, así como atrapamiento de aire espiratorio como atenuación en mosaico con engrosamiento de la pared bronquial.

Tanto el defecto como el patrón están asociados con antecedentes de exacerbaciones graves, frecuencia de exacerbaciones prospectivas, aumento global de eosinófilos en el esputo, aumentos locales de neutrófilos y atrapamiento de aire y engrosamiento de la pared de las vías respiratorias en TC.^{21-24,27} Para la evaluación del atrapamiento de aire, se utilizaron datos del estudio de TC al final de la espiración, mientras que, para el resto, se utilizaron tanto fases inspiratoria como espiratoria. Se calculó el atrapamiento de aire por TC expresado como el porcentaje de vóxeles en imágenes de TC espiratorias con atenuación inferior a -856 HU. La extensión del atrapamiento aéreo se calificó como el número absoluto de lóbulos involucrados tal y como se define en el *Glosario de términos* de la Fleischner Society: áreas de tejido pulmonar con un menor aumento de atenuación de lo esperado en imágenes de TC al final de la espiración en pulmón normal tejido con falta de reducción de volumen.⁴

En el asma, la remodelación de las vías respiratorias se define como cambios estructurales de las vías respiratorias: el grosor de la pared y porcentaje de grosor de la pared de las vías respiratorias, observado y medido usando TCAR y/o TCc, donde se nota que el cambio morfótico,** es principalmente en los bronquios más distales,²⁸ lo que permite la identificación de fenotipos con mayor riesgo de enfermedades relacionadas con hospitalización por asma grave, admisiones en la unidad de cuidados intensivos y función pulmonar deteriorada^{29,30} (**figuras 7 y 8**).

** Morfótico: la definición de morfótico en el diccionario se relaciona con el desarrollo en un organismo o sus partes, caracterizadas por cambios estructurales (NdelA).

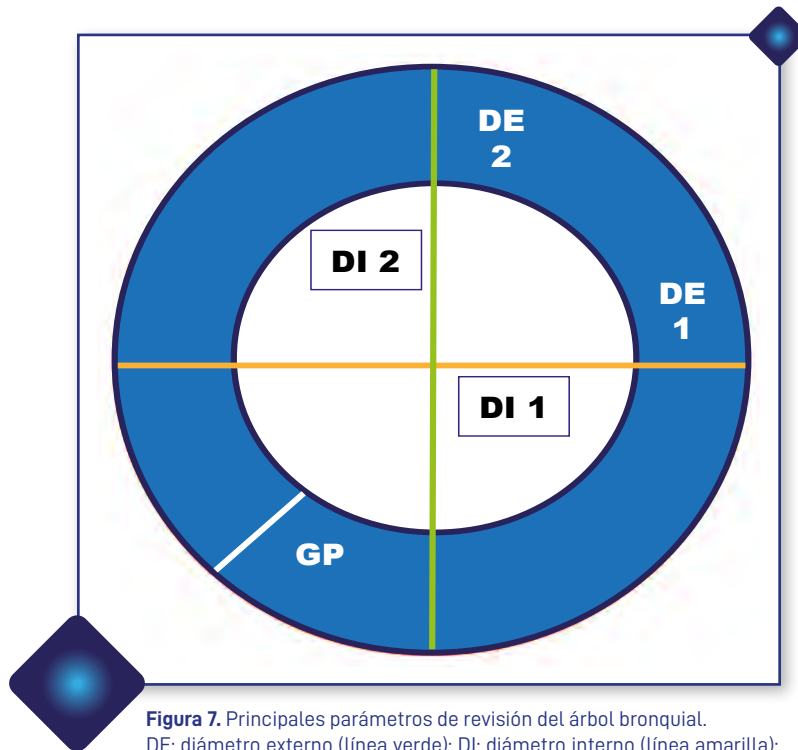


Figura 7. Principales parámetros de revisión del árbol bronquial. DE: diámetro externo (línea verde); DI: diámetro interno (línea amarilla); GP: grosor de la pared (línea blanca); AL: área de la luz bronquial (círculo café); APB: área de la pared bronquial (círculo rojo).
Fuente: modificado de Patyk et al., 2020.⁵

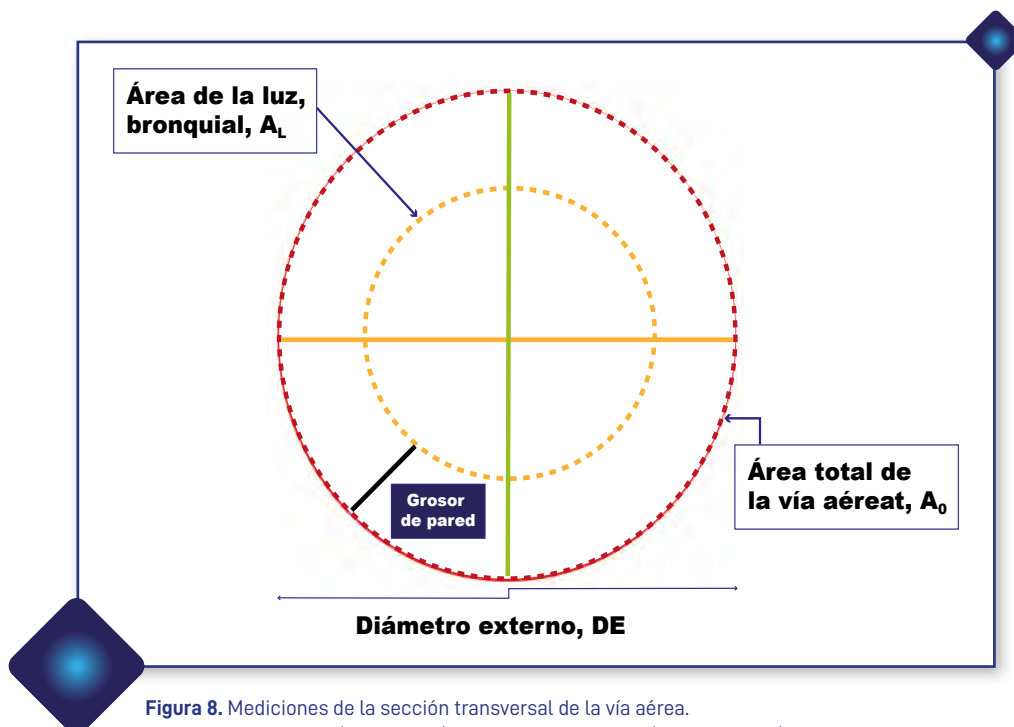


Figura 8. Mediciones de la sección transversal de la vía aérea. DE: diámetro externo (línea verde); DL: diámetro luminal (línea amarilla); GP: grosor de la pared (línea negra); AL: área de la luz bronquial (círculo café); APB: área de la pared bronquial = $A_0 - AL$ (círculo rojo).
Fuente: Modificado de Kosciuch et al., 2013.²⁸

La asociación entre la remodelación y la severidad del asma aún no está clara, y hay datos limitados sobre la intensidad de la remodelación de las vías respiratorias en diversas etapas de la enfermedad, según se define en la clasificación de la severidad del asma de la Iniciativa Global para el Asma (GINA).²⁹

Obojski y colaboradores²⁹ obtuvieron interesantes resultados en los que se implica que la remodelación de las vías respiratorias comienza temprano en el curso del asma, en las etapas leve y moderada de la enfermedad.

Aunque las mediciones de parámetros bronquiales por TC muestran resultados contradictorios en los valores de parámetros bronquiales entre personas que nunca han fumado, fumadores, pacientes con asma y pacientes con EPOC.³⁰ Estos resultados pueden ser debidos a los distintos métodos empleados en los diversos estudios.

La mayoría de los artículos que utilizan TC volumétrica emplean reconstrucción multiplanar (RMP) para estudiar las vías aéreas superiores más grandes y los lóbulos inferiores de los pulmones, pero podrían no capturar adecuadamente los cambios estructurales complejos que experimentan los pulmones en la enfermedad.³⁰ El porcentaje del área de la pared es, con mucho, el parámetro más medido, junto con la tercera generación bronquial (**Figura 9**).

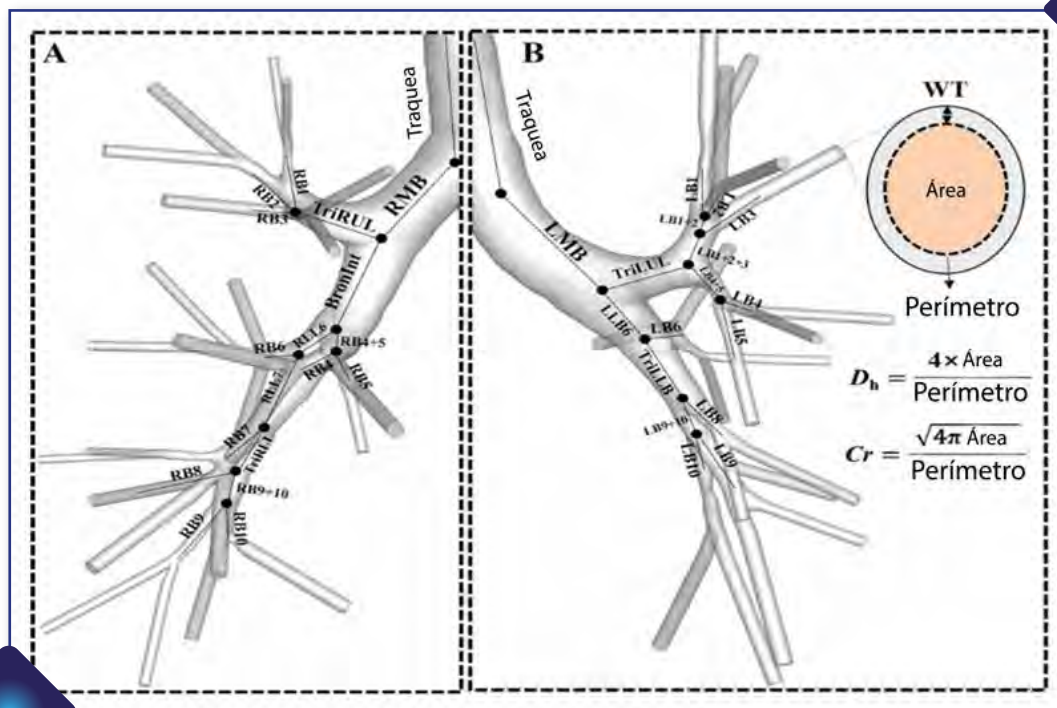


Figura 9. Etiquetado anatómico de 36 vías respiratorias segmentarias en el lado derecho de la estructura de las vías respiratorias (A) y en el lado izquierdo de la estructura de las vías respiratorias (B) y esquema de tres métricas estructurales de las vías respiratorias.

WT: grosor de la pared; Dh: diámetro; Cr: circularidad de la vía aérea; Bron int: bronquio intermedio; LB: bronquio izquierdo; LLB: bronquio inferior izquierdo; LMB: bronquio principal izquierdo; RB: bronquio derecho; RMB: bronquio principal derecho; LID: lóbulo inferior derecho; TriLLB: trifurcación de LLB; TriLUL: trifurcación de LUL; TriRLL: trifurcación de RLL; TriRUL: trifurcación de RUL.

Fuente: modificado de Park et al., 2021.²⁵

La segmentación bronquial en imágenes de TC es fundamental para la medicina respiratoria, incluida la broncoscopia por navegación y el diagnóstico de enfermedades de las vías respiratorias. Aunque la identificación bronquial automática basada en *software* ha mejorado, todavía no puede identificar todos los bronquios en las imágenes de TC. En el abanico de aplicaciones de la TC está la detección automática del árbol bronquial que permite evaluar los parámetros bronquiales, que se miden semiautomáticamente, bajo supervisión del médico especialista en imagen, una vez en la tercera, cuarta y quinta generación en cada lóbulo para la exploración inspiratoria y espiratoria. El médico radiólogo supervisa la posición correcta con respecto a la luz de la vía aérea y a la detección de la pared.³⁰ Recientemente, se desarrolló el método oblicuo directo (DOM, por sus siglas en inglés), que representa una técnica de navegación broncoscópica manual, pero ultraprecisa.³¹

Debido a que las medidas de TC de las vías respiratorias son directamente proporcionales a la gravedad del asma, se ha cuantificado utilizando el grosor y el porcentaje de grosor de la pared de las vías aéreas, excepto en los siguientes casos que se consideran limitantes de la técnica: (a) cuando la circunferencia de la pared de la vía aérea parecía ser discontinua como resultado de una resolución inadecuada, (b) cuando la proporción entre el eje largo y el eje corto de una elipse que se ajusta al lumen excedía de 2 y (c) cuando colindan con tejidos blandos, como vasos o ganglios linfáticos, que condicionan pérdida de la definición de más de la mitad de la circunferencia de la pared exterior.²⁶

Krings y colaboradores³² encontraron que los pacientes adultos con asma que presentaban una remodelación más severa de las vías respiratorias, medida por TCc, tenían más probabilidades de experimentar una disminución de la función pulmonar y una mayor tasa de exacerbaciones del asma a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por esto, las métricas en la TCc pueden ser útiles para pronosticar los resultados clínicos en el asma en adultos.

El uso de equipos de TC de 128 cortes y *software* avanzado de postprocesamiento permite obtener datos cuantitativos de la vía aérea hasta la novena generación del tracto bronquial, lo que representa una mejora considerable de este método diagnóstico y de seguimiento.⁵

Las métricas basadas en TCc incluyeron el diámetro hidráulico (Dh), grosor de la pared luminal (GP), enfermedad funcional de las vías respiratorias pequeñas (fSAD, por sus siglas en inglés) y pulmón enfisematoso (Emph, por sus siglas en inglés) para realizar un análisis de conglomerados²⁴ proporciona información más allá de la obtenida mediante inspección visual: permiten una detección más sensible de la remodelación de las vías respiratorias, hallazgos estrechamente relacionados con la función pulmonar reducida y exacerbaciones agudas. Como tal, el análisis de imágenes permite la comprensión de patologías estructurales complementarias a los datos clínicos y la función pulmonar de los fenotipos de asma existentes.^{32,33}

Trivedi y colaboradores³³ realizaron un análisis transversal retrospectivo con el uso de imágenes de TCc en el que evaluaron la broncodilatación máxima en la capacidad pulmonar total (TLC, por sus siglas en inglés), inspiración y capacidad residual funcional (FRC), o espiración de los fenotipos del grupo de participantes del Programa de Investigación de Asma Severa (SARP, por sus siglas en inglés) concluyendo que las evaluaciones por TCc de la morfometría de las vías respiratorias y el atrapamiento de aire sólo podían identificar el asma grave, mientras que las evaluaciones globales y espaciales de la expansión pulmonar diferían en una variedad de fenotipos de asma.³³

En los estudios de densitometría por TC de la EPOC, se utiliza un umbral de densidad de -950 HU para indicar "agujeros enfisematosos". El encontrar áreas pulmonares con una densidad inferior a -950 HU puede indicar que no sólo hay atrapamiento de aire extremo, sino también una destrucción pulmonar temprana, tal y como se encontró en el estudio de Shimizu y colaboradores¹² que estudiaron pacientes con asma y generó la hipótesis de que, además de la enfermedad de las vías respiratorias, la destrucción del parénquima ocurre en un subgrupo de personas con asma.

Resonancia magnética y resonancia magnética funcional pulmonar

La resonancia magnética (RM) tras la inhalación de diferentes gases (helio-3 [^3He] y xenón-129 [^{129}Xe]), así como la TC con energía dual (TCED) son también técnicas útiles para la valoración directa o indirecta del grado de obstrucción al flujo aéreo (atrapamiento).

La resonancia magnética funcional pulmonar (fMRI), que utiliza gases inhalados hiperpolarizados sin radiación (como ^3He y ^{129}Xe), proporciona una forma de visualizar directamente la distribución del gas inhalado y los defectos de ventilación (o la heterogeneidad de la ventilación) en tiempo real con alta resolución espacial (~mm³). Ambos gases permiten la medición cuantitativa de la morfología de las vías respiratorias terminales, mientras que el ^{129}Xe también permite obtener información de la transferencia del gas inhalado a través de la barrera de tejido alveolocapilar hasta los glóbulos rojos.

En pacientes con asma se ha demostrado que las anomalías de la fMRI reflejan disfunción del músculo liso de las vías respiratorias, inflamación y remodelación de las vías respiratorias, oclusiones lumbales y "poda" de las vías respiratorias.^{34,35} así como evaluar la distribución de gas inhalado (ventilación), la morfología de las vías respiratorias terminales y la distensión y el intercambio de gases en la vasculatura pulmonar.³⁵

En presencia de asma, las anomalías de la ventilación evidentes en la fMRI se relacionan a menudo con vías respiratorias segmentarias con engrosamiento de las paredes en la TC. Aunque todavía no se han evaluado directamente las alteraciones histopatológicas subyacentes, se ha demostrado que el grosor de la pared de las vías respiratorias por TC está relacionado con el grosor epitelial de las vías respiratorias en la biopsia, pero no con la masa del músculo liso de las vías respiratorias.³⁶

La RM con gas hiperpolarizado – IRM con gas hiperpolarizado (HP) con ^3He y ^{129}Xe inhalados es un método para obtener imágenes funcionales y microestructurales pulmonares con un gran potencial como herramienta clínica para la detección temprana y una mejor comprensión de la fisiopatología en muchas enfermedades pulmonares, además de ofrecer un medio único y sensible para visualizar el alcance de la enfermedad de las vías respiratorias, su reversibilidad y la respuesta funcional de los pulmones a la terapia. También puede ser de utilidad futura en la evaluación de nuevos productos biológicos para la medicina personalizada.²⁷

Fuentes consultadas

- 1.- Venancio-Hernández M, Mendieta-Flores E, Mendiola-Martín J et al. Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave. *Rev Alerg Mex.* 2022;69(Suppl1):s94-s111.
- 2.- Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, Pavord ID. Workup of severe asthma. *Chest.* 2021;160(6):2019-2029.
- 3.- Crimi C, Ferri S, Campisi R, Crimi N. The link between asthma and bronchiectasis: state of the art. *Respiration.* 2020;99(6):463-476.
- 4.- Zamarron E, Romero D, Fernández-Lahera J et al. Should we consider paranasal and chest computed tomography in severe asthma patients? *Respir Med.* 2020;169:106013.
- 5.- Patyk M, Obojski A, Sokoowska-Dbek D et al. Airway wall thickness and airflow limitations in asthma assessed in quantitative computed tomography. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14: 1753466619898598.
- 6.- Obojski A, Patyk M, Zaleska-Dorobisz U. Similarities in quantitative computed tomography imaging of the lung in severe asthma with persistent airflow limitation and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2021;10(21):5058.
- 7.- Krings JG, Wenzel SE, Castro M. The emerging role of quantitative imaging in asthma. *Br J Radiol.* 2020;95(1132):20201133.
- 8.- Vliegenthart R, Fouras A, Jacobs C, Papanikolaou N. Innovations in thoracic imaging: CT, radiomics, AI and x-ray velocimetry. *Respirology.* 2022;27(10):818-833.
- 9.- Mahdavi MMB, Arabfard M, Rafati M, Ghanei M. A computer-based analysis for identification and quantification of small airway disease in lung computed tomography images: a comprehensive review for radiologists. *J Thorac Imaging.* 2022;38(1):w1-w18.
- 10.- Hoang-Thi TN, Chassagnon G, Tran HD et al. How artificial intelligence in imaging can better serve patients with bronchial and parenchymal lung diseases? *J Pers Med.* 2022;12(9):1429.

- 11.- Roach DJ, Ruangnapa K, Fleck RJ et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid. *J Asthma*. 2020;57(9):968-979.
- 12.- Shimizu K, Tanabe N, Oguma A et al. Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):934-942.e8.
- 13.- Mishima M, Hirai T, Itoh H et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Sci USA*. 1999;96(16):8829-8834.
- 14.- Bodduluri S, Puliyakote ASK, Gerard SE et al. Airway fractal dimension predicts respiratory morbidity and mortality in COPD. *J Clin Invest*. 2018;128(12):5374-5382.
- 15.- Bodduluri S, Reinhardt JM, Hoffman EA et al. Signs of gas trapping in normal lung density regions in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;96(11):1404-1410.
- 16.- Ash SY, Sanchez-Ferrero GV, Schiebler ML et al. Estimated ventricular size, asthma severity, and exacerbations. *Chest*. 2020;157(2):258-267.
- 17.- Scichilone N, Barnes PJ, Battaglia S et al. The hidden burden of severe asthma: from patient perspective to new opportunities for clinicians. *J Clin Med*. 2020;9(8):2397.
- 18.- Eddy RL, Svenningsen S, Kirby M et al. Is computed tomography airway count related to asthma severity and airway structure and function? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):923-933.
- 19.- Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018;128(3):997-1009.
- 20.- Oguma A, Shimizu K, Kimura H et al. Differential role of mucus plugs in asthma: Effects of smoking and association with airway inflammation. 2022;S1323-8930(22):00124-1.
- 21.- Chen A, Karwoski RA, Gierada DS et al. Quantitative CT analysis of diffuse lung disease. *Radiographics*. 2020;40(1):28-43.
- 22.- Cardoso Barros M, Altmayer S, Roncally Carvalho A et al. Quantitative computed tomography: what clinical questions can it answer in chronic lung disease? *Lung*. 2022;200(4):447-455.
- 23.- Kim S Choi S, Kim T et al. Phenotypic clusters on computed tomography reflects asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ J*. 2022;15(2):100628.
- 24.- Castillo-Saldana D, Hague CJ, Coxson HO, Ryerson CJ. Using quantitative computed tomographic imaging to understand chronic obstructive pulmonary disease and fibrotic interstitial lung disease: state of the art and future directions. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):246-254.
- 25.- Park J, Kim S, Lim JK et al. Quantitative CT image-based structural and functional changes during asthma acute exacerbations. *J Appl Physiol*. 2021;131(3):1056-1066.
- 26.- Mummy DG, Dunican EM, Carey KJ et al. Mucus plugs in asthma at CT associated with regional ventilation defects at 3He MRI. *Radiology*. 2022;303(1):184-190.
- 27.- Krieger Bento da Silva T, Zanon M, Altmayer S et al. High-resolution CT pulmonary findings in children with severe asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):37-43.
- 28.- Kosciuch J, Krenke R, Gorska K et al. Airway dimensions in asthma and COPD in high resolution computed tomography: can we see the difference? *Respir Care*. 2013;58(8):1335-1342.
- 29.- Obojski A, Patyk M, Zaleska-Dorobisz U. Assessment of airway remodeling by quantitative computed tomography at various degrees of asthma severity defined according to the Global Initiative for Asthma report: a single-center study. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(3):16152.
- 30.- Gawlitza J, Haubenreisser H, Henzler T et al. Finding the right spot: Where to measure airway parameters in patients with COPD. *Eur J Radiol*. 2018;104:87-93.
- 31.- Takata S, Miyake K, Kumanogoh A. The superiority of manual over automated methods in identifying bronchial trees on identical CT images. *Sci Rep*. 2022;12(1):5416.
- 32.- Krings JG, Goss CW, Lew D, Samant M et al. Quantitative CT metrics are associated with longitudinal lung function decline and future asthma exacerbations: Results from SARP-3. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):752-762.
- 33.- Trivedi AP, Hall C, Goss CW et al. Quantitative CT characteristics of cluster phenotypes in the severe asthma research program cohorts. *Radiology*. 2022;304(2):450-459.
- 34.- Stewart NJ, Smith LJ, Chan HF et al. Lung MRI with hyperpolarised gases: current & future clinical perspectives. *Br J Radiol*. 2022;95(1132):20210207.
- 35.- Kooner HK, McInosh MJ, Desai Goudar V et al. Pulmonary functional MRI: Detecting the structure-function pathologies that drive asthma symptoms and quality of life. *Respirology*. 2022;27(2):114-133.
- 36.- Eddy RL, Parraga G. Regional airway heterogeneity in asthma: histopathology, MRI, and CT imaging. *Chest*. 2021;159(2):876-877.

Crisis asmática en pediatría

Carlos García Bolaños

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria pulmonar crónica de alta prevalencia e incidencia en la población infantil que, con frecuencia, presentan eventos de exacerbación aguda graves como resultado del broncoespasmo, edema y producción de moco.

El término "exacerbación" no refleja del todo la gravedad de un paciente que cursa con un ataque agudo de asma, e incluso en algún momento podría llevar al médico a pensar que es sinónimo de un cuadro leve, por lo que se prefiere el término "crisis asmática", que resulta más apropiado, ya que por sí mismo refleja la gravedad en la que puede estar el paciente y, en consecuencia, la necesidad de atención médica y de actuar con mayor celeridad.

Así, la "crisis de asma" es definida como un cuadro clínico en el que se pierde el control de la condición basal del paciente y amerita tratamiento específico y de urgencia. La gran mayoría de estas crisis suelen resolverse con el uso de terapia estándar basada en broncodilatadores β_2 , agentes anticolinérgicos, oxígeno y esteroides sistémicos, en caso de fallar el tratamiento de primera línea y continúe la obstrucción al flujo aéreo y la dificultad respiratoria, deberán agregarse sulfato de magnesio, helio, metilxantinas y ketamina, además de considerar el uso de ventilación no invasiva (VNI) o ventilación mecánica invasiva.¹

En los pacientes con asma, las crisis son la principal causa de atención en los servicios de urgencias, generan varias hospitalizaciones que se asocian con una mala calidad de vida y, en consecuencia, se elevan los costos indirectos por el ausentismo escolar del paciente y laboral de los padres para cuidar a sus hijos cuando están enfermos.

El grupo de edad más afectado es entre los 5 y 7 años; durante esta etapa de la vida, las crisis de asma son generalmente consecuencia de la exposición a un agente externo, como infecciones virales, alérgenos, pólenes, alergia alimentaria, cambios de clima, retorno a la escuela principalmente en la época de otoño-invierno y pobre apego a los corticosteroides inhalados.²

Fisiopatología

De entre los diversos factores que provocan las crisis de asma, destacan la exposición a aeroalérgenos (como los pólenes), la ingesta de ciertos alimentos (que el paciente sabe que debe evitar por presentar alergia a ellos) y la exposición al humo de tabaco. La exposición a estos factores desencadena un proceso inflamatorio eosinofílico de la mucosa bronquial y contracción refleja del músculo liso del aparato respiratorio.

Las infecciones respiratorias de origen viral también se consideran agentes que descompensan al paciente con asma, los más frecuentes son los virus sincitial respiratorio y rinovirus humano. Al inicio del proceso inflamatorio, la interleucina (IL) -33 (sintetizada en respuesta a la infección del epitelio bronquial) desempeña un papel relevante como mediadora de las células TH2 y las células linfoides innatas (ILC2), los niveles de IL-33 durante la infección correlacionan con la severidad de los síntomas, la inducción de IL-5, IL-9 e IL-13. Llevando al reclutamiento de eosinófilos, mastocitos y células goblet, respectivamente.

Todo este proceso inflamatorio desencadenado por agentes virales produce disfunción del receptor muscarínico tipo 2, cuya función es regular el paso de acetilcolina hacia el receptor M3 localizado en las fibras musculares lisas y en las glándulas submucosas productoras de moco, aumentando la obstrucción de la vía aérea al generarse hasta cinco veces más moco de lo habitual, así como broncoespasmo por estimulación del sistema parasimpático.^{3,4}

Los tres componentes fundamentales de la crisis asmática son: broncoespasmo, edema de la mucosa (que incrementa drásticamente la resistencia de la vía aérea llevando a un proceso obstructivo) e hipersecreción de moco viscoso (que produce atrapamiento de aire por un fenómeno de válvula). Los tapones de moco favorecen la presencia de microatelectasias con áreas mal ventiladas, pero bien perfundidas; alterando la relación ventilación / perfusión (V/Q) que culmina en una caída de la presión parcial de oxígeno arterial.

Uno de los primeros eventos clínicos que se observan durante las crisis es la tos productiva, que actúa como un mecanismo fisiológico compensatorio que intenta restablecer la permeabilidad de la luz bronquial. La obstrucción de la vía aérea central y periférica lleva a un mayor trabajo respiratorio que puede apreciarse en el incremento de la frecuencia respiratoria (taquipnea) y el uso de músculos accesorios de la respiración que, de alargarse, puede ocasionar fatiga muscular, hipoventilación y elevación de la presión parcial de bióxido de carbono arterial.

Estos componentes de la crisis asmática llevan al aumento de la resistencia de la vía aérea, que hace el flujo aéreo turbulento, lo que clínicamente se traduce en sibilancias audibles; al mismo tiempo hay disminución del flujo espiratorio máximo (PEF), del volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada (VEF1) y de la relación VEF1/CVF (capacidad vital forzada).⁵

De acuerdo con el tiempo de inicio, las crisis asmáticas pueden clasificarse en dos tipos: las de inicio lento (80% del total) que se van presentando a lo largo de horas o días, generalmente son desencadenadas por infecciones virales y predomina el edema. Y las de inicio rápido, más aparatosas, que evolucionan en menos de tres horas con el broncoespasmo como el componente principal, son detonadas por la inhalación de algún alérgeno, la ingesta de algún alimento o medicamento, principalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se resuelven con rapidez. Por lo tanto es muy importante en la historia clínica investigar

tiempo de inicio, progresión de los síntomas, medicamentos utilizados, respuesta a agonistas β_2 de acción corta (SABA) si es que ya fueron dados en casa y tiempo de uso. También es vital interrogar sobre factores de riesgo como ingresos a terapia intensiva, hospitalizaciones previas, uso de esteroides, historia de crisis de evolución rápida.⁶

Evaluación clínica inicial y seguimiento

La escala clínica conocida como Índice Pulmonar (**Tabla 1**) permite valorar directamente la severidad de la crisis al inicio y el resultado del tratamiento indicado, además de que es una herramienta sencilla y directa, requiere de la valoración de la frecuencia respiratoria, la presencia o no de sibilancias y el uso del músculo accesorio esternocleidomastoideo. Cada uno de estos parámetros se califica de 0 a 3 puntos; se considera una crisis leve entre 0 y 3 puntos, moderada de 4 a 6 y grave de 7 a 9. Otro parámetro de mucha utilidad para monitorear al paciente es la oximetría de pulso, en la que una saturación mayor a 94% corresponde a una crisis leve, de 91 a 94% un caso moderado y una saturación menor de 91% se considera una crisis grave. En caso de haber discordancia entre ambas escalas, se tomará en cuenta la que indique mayor gravedad.⁷

Tabla 1. Índice Pulmonar

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de músculos accesorios-esternocleidomastoideo
	<6 años	> 6 años		
0	<30	<20	No	No
1	31-45	21-35	Al final de la espiración, con estetoscopio	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración, con estetoscopio	Aumentado
3	>60	>50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio	Actividad máxima
			Índice pulmonar	SaO ₂
Leve			0-3	>94%
Moderada			4-6	91-94%
Grave			7-9	<91%

SaO₂: saturación de oxígeno. En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

Fuente: modificado de Tépach Gutiérrez et al., 20177 y Lee et al., 2020.¹⁶

Alternativas de tratamiento

Existen medicamentos que tienen eficacia comprobada en el tratamiento de las crisis de asma, lanzados al mercado aproximadamente hace más de 50 años como los corticosteroides (1952), el salbutamol (1968), el bromuro de ipratropio (1970), la ketamina (1971), el sulfato de magnesio (1994) y el oxígeno.

Oxígeno. Es un elemento importante que permite corregir la hipoxemia, disminuye el metabolismo anaerobio, mejora las funciones cerebrales, reduce la arritmogénesis y la hipertensión pulmonar (**Tabla 2**).

Tabla 2. Correspondencia entre el flujo de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) según dispositivo empleado

Puntas nasales		Mascarilla facial		Mascarilla facial con bolsa reservorio	
Flujo	FIO ₂	Flujo	FIO ₂	Flujo	FIO ₂
0	21	5	40	10	60
1	24	6	45	11	65
2	28	7	50	12	70
3	32	8	55	13	80
4	36	9	60	14	85
5	40	10	60	15	90

Fuente: elaborado con información de Allardet-Servent et al., 2019.⁸

La cánula nasal de alto flujo es un sistema que apoya al paciente con un alto flujo de oxígeno arriba de 50 l/min, suministra aire caliente y humidificado que produce un lavado de espacio anatómico muerto y genera una presión positiva de 3-5 cmH₂O ofreciendo más confortabilidad al paciente (**Tabla 3**).⁸

Corticosteroides. Son una herramienta fundamental para frenar el proceso inflamatorio de las crisis asmáticas, principalmente por vía sistémica (parenteral u oral). Por esta vía, se obtiene un efecto en la transcripción, inhibiendo la producción del RNAm de diversas citocinas proinflamatorias. Además, en las primeras horas tras su administración, causan sobreexpresión de receptores β₂ agonistas de acción rápida sobre el músculo liso bronquial, con lo que el salbutamol puede volver a actuar, incluso en casos en que los pacientes presentan efecto de baja regulación.⁹

Tabla 3. Medidas recomendadas de la cánula nasal de alto flujo

Edad	Peso corporal (kg)	Rango del flujo (l/min)	Tamaño de la cánula recomendada	
				Unidad de calor
≤1 mes	<4	5-8	SM	Neonatal, lactante
1 mes - 1 año	4-10	8-20	M, L	Pediátrica chica
1-6 años	10-20	12-25	L, XL	Pediátrica (adulto chica)
6-12 años	20-40	20-30	XL, chica	Pediátrica (adulto chica)
12-18 años	>40	25-50	Chica, mediana	Pediátrica (adulto pequeña, adulto)

Fuente: elaborado con información de Allardet-Servent et al., 2019.⁸


Si se administra metilprednisolona, la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día; prednisolona o prednisona 1.5 mg/kg el primer día y posteriormente se ajusta a 1 mg/kg/día durante dos a cinco días, con un máximo de 60 mg por día. La dosis de dexametasona es de 0.3-0.6 mg/kg/día. El tiempo de inicio de acción de todos estos medicamentos es de dos a cuatro horas, con efecto máximo a las 12 horas. Es importante manejar ciclos cortos de máximo cinco días para evitar efectos sistémicos secundarios.¹⁰

Salbutamol. Es un β_2 agonista selectivo que, en caso de haber recibido dosis altas en un periodo breve o por varios días, produce el efecto de baja regulación debido a la saturación de su receptor, el cual se internaliza hacia el citosol, perdiendo acción sobre el músculo liso bronquial y resultando en un efecto broncodilatador máximo sin repercusión sobre la inflamación, de tal manera que el proceso obstructivo se acentuará aún más, por lo que el interrogatorio sobre la frecuencia y cantidad de su uso previo a la atención de la crisis resulta esencial para determinar la estrategia terapéutica a emplear.

Si es factible, las dosis de salbutamol indicadas son: Inhalador de dosis media (pMDI) + aerocámara: 200-800 μ g (dos a ocho disparos de 100 μ g) cada 10-15 minutos durante la primera hora.

Nebulización intermitente: 2.5 a 5 mg cada 20 minutos la primera hora.

Nebulización continua: 10 a 15 mg por hora.¹¹



Bromuro de ipratropio. Este análogo sintético de la atropina soluble en agua no cruza la barrera hematoencefálica y tiene una pobre absorción sistémica. Se une al receptor muscarínico tipo 3 (M3) sobre el músculo liso y las glándulas submucosas y compite con la acetilcolina inhibiendo su acción. La forma más práctica de dosificación es la combinación con salbutamol; si el paciente es menor de 6 años le corresponde media ampollita, para más de 6 años la indicación es la ampollita completa.¹²

Sulfato de magnesio. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo del flujo de calcio hacia el retículo endoplasmático impidiendo su interacción con la miosina obligando a la relajación del músculo liso. Debido a que no atraviesa la mucosa para llegar al músculo liso, se prescribe por vía parenteral en dosis de 25 mg/kg en niños con peso menor a 30 kg y de 20 mg/kg en niños que pesan más de 30 kg, en infusión durante cuatro horas al inicio (máximo 2 g). La dosis de mantenimiento es de 40-75 mg/kg con el objetivo de mejorar el PEF y disminuir la necesidad de hospitalización. Es importante monitorear otros electrolitos, en especial deberán mantenerse los niveles de magnesio sérico por debajo de 4 mg/dl.¹³

Ketamina. Es un anestésico disociativo que compite por el receptor N metil D aspartato en la corteza y sistema límbico causando analgesia. En el sistema nervioso periférico estimula el mismo receptor N metil D aspartato liberando norepinefrina y otras catecolaminas, por lo que produce efectos secundarios como taquicardia, hipotensión y broncodilatación, este último es aprovechado para el manejo del paciente con asma durante una crisis. Se indica con una dosis de impregnación de 1 mg/kg, seguido de infusión a 0.75 mg/kg/h. Por su naturaleza sedante, es especialmente útil en la secuencia de intubación para pacientes que presentan progresión de la falla respiratoria y debe ser evitado en niños con crisis asmática que no requieran manejo invasivo de la vía aérea.¹⁴

Metilxantinas. En este grupo se incluye a la aminofilina, un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas que produce relajación del músculo liso bronquial al incrementar los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC); aunque ha perdido popularidad en la primera fase del tratamiento, su aplicación intravenosa permanece como una opción común en las unidades de cuidados intensivos, a una dosis de carga 5-7 mg/kg en infusión durante 20 minutos, y mantenimiento posterior de 0.5-0.9 mg/kg/hora.¹⁴

Heliox. Las sibilancias audibles en un paciente con crisis asmática son causadas por el flujo turbulento en la vía aérea periférica, lo que representa un estado de alta resistencia. El heliox es un gas inerte, poco costoso y siete veces menos denso que el aire, por lo que convierte al flujo turbulento en un flujo laminar; sirviendo como un vehículo eficiente para los medicamentos inhalados hasta la vía aérea más periférica. Suele emplearse en combinación con oxígeno en una proporción 80:20 o 70:30 durante dos horas.¹⁴

Ventilación mecánica no invasiva. Esta modalidad utiliza una interfaz (mascarilla) para facilitar la función respiratoria. Entre sus ventajas se encuentran el conservar los reflejos protectores de la vía aérea, no requiere sedación, tiene menos tasa de neumonía asociada al ventilador, disminuye los días de estancia intrahospitalaria y reduce los costos de atención. Además, disminuye la frecuencia respiratoria por asistencia de los músculos respiratorios, mejora la oxigenación y facilita el intercambio de gases al lograr la apertura de la vía aérea. Estos resultados se observan en las primeras dos horas, y su uso suele indicarse por dos a 48 horas.¹⁵

Ventilación mecánica invasiva. Esta modalidad está indicada en niños con crisis asmática grave que presentan paro cardiorrespiratorio, hipoxia grave o un deterioro rápido de su estado de alerta (generalmente medido por la presencia de somnolencia o ausencia de respuestas espontáneas). También es una alternativa en los pacientes que responden mal al tratamiento inicial. Los objetivos de este tipo de ventilación son mantener una oxigenación adecuada, hipercapnia permisiva y ajuste de la ventilación minuto para lograr un pH arriba de 7.2

En pacientes en edad preescolar o superior, se recomienda un control por volumen VT de 5-6 l/kg, frecuencia respiratoria de la mitad normal para la edad relación I:E (inspiración:expiración) de 1:3 y presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 2-3 cm de agua. En lactantes se recomienda un control por presión, ajustando la presión inspiratoria pico (PIP), en tanto que el resto de los parámetros es igual. Para evitar complicaciones, la extubación traqueal debe intentarse lo más pronto posible.¹⁶

Secuencia de tratamiento en una crisis asmática

La intensidad de la crisis es variable, pudiendo oscilar entre leve, con síntomas escasos y muy graves, que ponen en riesgo la vida del paciente. Por lo anterior, debe aplicarse una escala de gravedad sencilla y aplicable a todas las edades desde el primer contacto como lo es el Índice Pulmonar (**Tabla 1**).

Manejo ambulatorio

Crisis leve: salbutamol un ciclo de rescate con un Inhalador de dosis medida fija presurizado (pMDI) más cámara espaciadora 200 a 400 µg cada 20 minutos por una hora en crisis leves, en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones. Más un ciclo corto de esteroide sistémico. Si la evolución clínica es favorable, hay aumento del PEF en las primeras dos horas y si se mantiene estable al menos por cuatro horas. Deberá instruirse al paciente de cómo usar correctamente su tratamiento de mantenimiento.¹⁷

Preparando el alta:

1. Corticoide sistémico VO por cinco días.
2. Salbutamol con pMDI y cámara espaciadora o nebulizador cada 6-8 horas por cinco días.
3. Al sexto día iniciar tratamiento de mantenimiento en paso 4 de GINA.
4. Plan de automanejo por escrito.
5. Garantizar que tenga seguimiento ambulatorio en algún servicio médico, en caso contrario, enviar al servicio de urgencias.

Servicio de urgencias

Crisis moderada a grave: indicar de inmediato oxígeno para mantener la saturación 93-95%, administrar salbutamol + bromuro de ipratropio nebulizados, corticosteroides intravenosos tipo metilprednisolona y sulfato de magnesio. El tiempo recomendado para reevaluación es de una hora. Si el paciente se muestra inestable, los síntomas empeoran o su saturación máxima es del 90%, deberá ser hospitalizado.

El tratamiento de la crisis asmática depende de su gravedad y se realiza de acuerdo con el esquema de la **Figura 1**. Se modifican las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación con la gravedad de la crisis y la respuesta al tratamiento.¹⁷

Fracaso al tratamiento

Crisis grave: cuando el paciente continúa taquipneico, aumenta el trabajo respiratorio, hay uso de músculos accesorios de la respiración, aleteo nasal, diaforesis y ansiedad, lo que puede indicar que se encuentra muy cerca de falla respiratoria o paro cardiorrespiratorio, requiriendo internamiento y manejo en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP).

En esta fase de la crisis asmática, el grado de obstrucción progresa, la espiración se vuelve activa y la inspiración empieza antes de que termine la espiración previa, resultando en atrapamiento aéreo e hiperinsuflación pulmonar. Las áreas de obstrucción y cierre

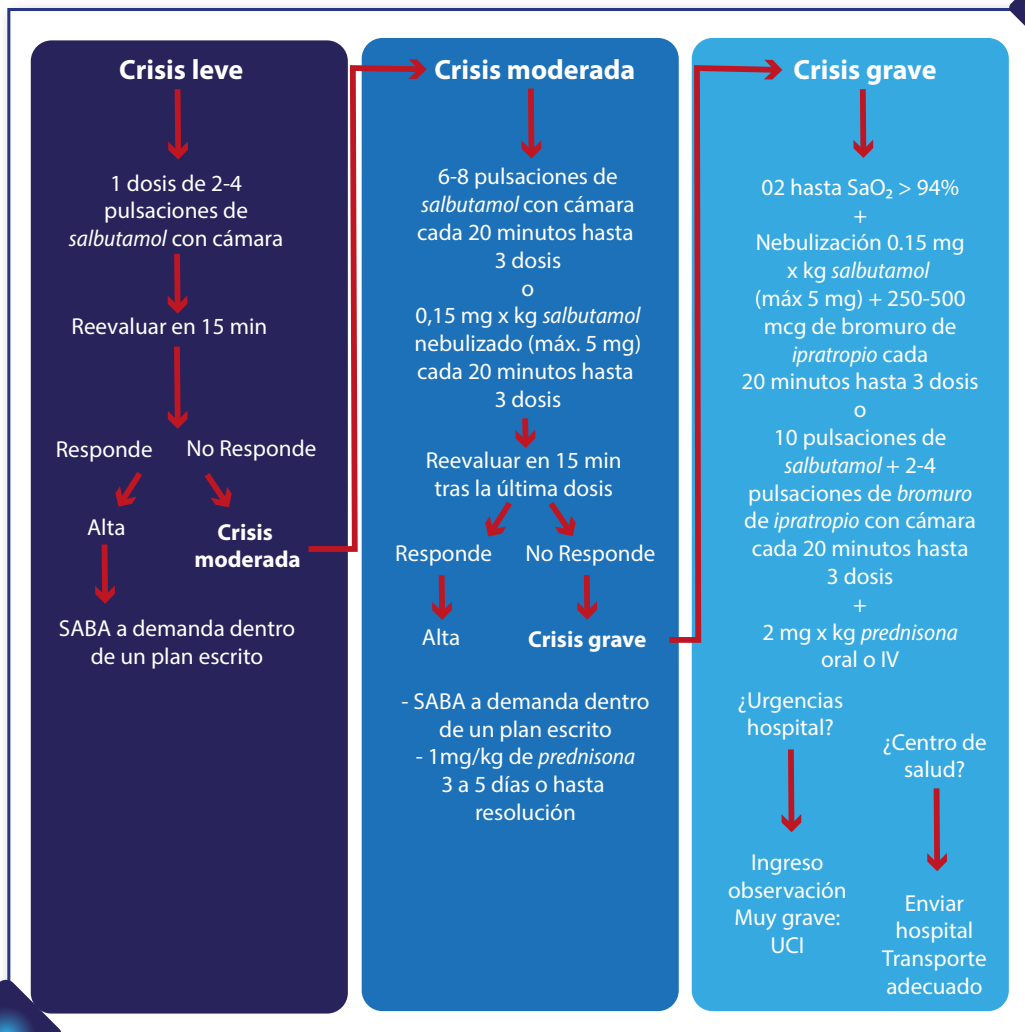


Figura 1. Secuencia de tratamiento en crisis asmática.
Fuente: modificado de Lee et al., 2020.¹⁶

premature de la vía aérea causan alteración de la relación ventilación-perfusión, originando hipoxemia. Los cambios severos en los volúmenes pulmonares y presión intrapleurales afectan de forma importante la interacción corazón-pulmón.¹⁸

La hiperinflación dinámica y el aumento de los volúmenes pulmonares estrechan el calibre de la vasculatura pulmonar, aumentando la resistencia vascular y la postcarga del ventrículo derecho. La vasoconstricción pulmonar, secundaria a hipoxia, y la acidosis contribuyen también a aumentar la postcarga del ventrículo derecho. La elevación de la presión negativa pulmonar generada durante la inspiración en pacientes que respiran espontáneamente incrementa la postcarga del ventrículo izquierdo y disminuye el gasto cardíaco con una caída exagerada de la presión sistólica durante la inspiración. Una caída de la presión sistólica durante la inspiración mayor de 10 mmHg se conoce como pulso paradójico. Además, la presión pleural negativa genera paso de líquido transcapilar a los alveolos, produciendo edema. Se deberá considerar la ventilación no invasiva como primera parte de su atención.¹⁹

También es necesario el monitoreo mediante gasometría arterial: al inicio de una crisis asmática grave se encontrará hipoxemia e hipocapnia como consecuencia de la alteración V/Q y de la hiperventilación del

paciente. Como la obstrucción al flujo aéreo progresa, la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) regresa a valores normales, lo que no siempre significa mejoría clínica, si el paciente persiste taquipneico e hiperventilado, una PaCO_2 normal indica fatiga muscular.

El paciente más grave tendrá una acidosis mixta respiratoria y metabólica. La acidosis metabólica refleja una combinación de exceso de producción de ácido láctico desde los músculos respiratorios, hipoxia tisular y deshidratación (debida a falta de ingesta de líquidos y aumento de las pérdidas insensibles).

La decisión de intubar un paciente con crisis asmática grave debe basarse en sus condiciones clínicas y no solamente en los valores de gases sanguíneos. Es en este momento cuando el paciente ingresa a terapia intensiva y se valorará el uso de otras medidas de apoyo, como las mencionadas en el apartado de alternativas de tratamiento.

Conclusiones

La crisis asmática es una condición clínica en la que se pierde el control de los síntomas debido a un aumento en el broncoespasmo, edema de la mucosa e hipersecreción de moco. La obstrucción bronquial suele presentarse por la exposición a contaminación ambiental, aeroalergenos o infecciones virales.

Cada caso debe ser cuidadosamente evaluado, aplicando escalas clínicas para determinar su gravedad. Los medicamentos de primera línea son broncodilatadores β_2 , agentes anticolinérgicos y esteroides. La primer hora de evolución es clave para determinar si el paciente puede continuar su manejo ambulatoriamente o requiere hospitalización.

Un pequeño porcentaje de los pacientes evolucionarán a una crisis asmática grave, deberá tenerse una alta sospecha de esto con base en las manifestaciones clínicas y, en consecuencia, derivar a cuidados intensivos.

En todos los casos, cuando la crisis remite, deberá establecerse un tratamiento específico, un plan de automanejo por escrito y garantizar consultas de seguimiento.

Fuentes consultadas

- 1.- Pavord ID, Beasley R, Agusti A et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
- 2.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.
- 3.- Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: etiology and exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):673-681.
- 4.- Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma: a long history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):38-43.
- 5.- Vargas Becerra MH. Fisiopatología del asma. *NCT Neumol Cir Tórax*. 2009;68(S2):S111-S115.
- 6.- Mahesh S, Ramamurthy MB. Management of acute asthma in children. *Indian J Pediatr*. 89(4):366-372.
- 7.- Tépac Gutierrez CI, Acosta Bastidas M, Huerta López JG. Definición de síndromes de asma crítico. Revisión de la literatura. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2017;26(3):84-99.
- 8.- Allardet-Servent J, Sicard G, Metz V, Chiche L. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! *Rev Med Interne*. 2019;40(10):670-676.
- 9.- Jones H, Lawton A, Gupta A. Asthma attacks in children—Challenges and opportunities. *Indian J Pediatr*. 2022;89:373-377.
- 10.- Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Advantage of inhaled corticosteroids as additional therapy to systemic corticosteroids for pediatric acute asthma exacerbations: a cost-effectiveness analysis. *J Asthma*. 2020;57(9):949-958.



- 11.- Matera MG, Page CP, Calzetta L et al. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacol Rev.* 2020;72(1):218-252.
- 12.- Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Buendía JA. The use of ipratropium bromide for treating moderate to severe asthma exacerbations in pediatric patients in an emergency setting: A cost-effectiveness analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(12):3706-3713.
- 13.- Aniapravan R, Pullattayil A, Al Ansari K, Powell CVE. Question 5: magnesium sulphate for acute asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:112-117.
- 14.- Rehder KJ. Adjunct therapies for refractory status asthmaticus in children. *Respiratory Care* 2017;62(6):849-865.
- 15.- Bond KRI, Horsley CA, Williams AB. Non-invasive ventilation use in status asthmaticus: 16 years of experience in a tertiary intensive care. *Emerg Med Australas.* 2018;30(2):187-192.
- 16.- Lee MO, Sivasankar S, Pokrajac N et al. Emergency department treatment of asthma in children: a review. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020;1(6):1552-1561.
- 17.- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA5.2), 2022.
- 18.- Medar SS, Peek GJ, Rastogi D. Extracorporeal and advanced therapies for progressive refractory near-fatal acute severe asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(6):1311-1319.
- 19.- Mayordomo-Colunga J, Fernández-Montes R, Vivanco-Allende A. Pulsus paradoxus. *Ann Pediatr (Barc).* 2020;92(5):311-312.

Asma casi fatal

Luis Antonio Gorordo Delsol,
Edgardo Hernández Vargas

Introducción

Existen diversos términos para englobar a un subconjunto de pacientes con asma que tienen mayor riesgo de muerte a causa de su enfermedad: estatus asmático, asma potencialmente fatal, asma grave, asma crítica, crisis asmática severa, asma "que amenaza la vida". En el presente capítulo se utilizará el término "asma casi fatal" (ACF) pues parece ser la acepción más común.¹

El diagnóstico de ACF se realiza cuando al paciente con asma o crisis asmática se le agrega cualquiera de las siguientes complicaciones: necesidad de ventilación mecánica, acidosis respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria aguda tipo I o II por gasometría, dos o más episodios de neumotórax o neumomediastino asociado con asma o dos o más episodios de crisis asmáticas a pesar del uso de broncodilatadores y/o esteroides de acción prolongada y otros medicamentos antiasmáticos de mantenimiento o rescate que requieren atención en el Servicio de Urgencias;^{1,2} a su vez, pueden clasificarse en subagudas o hiperagudas según la velocidad de instalación de los síntomas.^{1,3}

Epidemiología

Los cálculos epidemiológicos del asma son muy variados; en 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que más de 225 millones de personas padecían esta enfermedad, y estimó que para 2030 habría poco más de 400 mil muertes anuales por ACF.⁴ Hasegawa y colaboradores realizaron un análisis transversal que abarcó de 2000 a 2009 en una serie de población pediátrica norteamericana, reuniendo 7.5 millones de consultas y 640 mil visitas a los Servicios de Urgencias por ACF, con una mortalidad de 0.2 a 0.6%.⁵

Pate y colaboradores, analizando series de datos de 2016 a 2018, encontraron que la tasa de mortalidad por ACF fue de 10.8 por cada millón de habitantes: 2.7 niños y 13.2 adultos por millón.⁶

El estudio EAGLE analizó más de 2,500 casos de asma, en los que 4.9% de los pacientes con un cuadro leve/moderado ingresó a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 2.1% requirió ventilación mecánica, 1.3% presentó paro cardiopulmonar y 0.4% falleció durante la hospitalización.⁷ Llama la atención que más de 20% de los pacientes con asma leve y 86% de los pacientes con asma severa requirieron atención hospitalaria previa a ACF, por lo que se deduce que la detección oportuna, el tratamiento agresivo y la educación al paciente y familiares se convierten en eslabones clave para la prevención.

El ACF tiene algunos factores predisponentes, entre los que destacan el asma frágil (aquella que tiene labilidad de los valores espirométricos), hiperreactividad bronquial, prácticamente cualquier neumopatía preexistente, intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en particular el ácido acetilsalicílico, y la exposición a distintos alérgenos como soya, semillas de ricino, algunos hongos o alimentos.^{3,8,9}

Fisiopatología

Se sabe que, en ACF, el inicio de la crisis es similar a cualquier otra; sin embargo, la oclusión de las vías respiratorias empeora por edema de las mucosas y hay una reacción mayor a nivel pulmonar, presentando inflamación, tapones mucosos, micro- y macroatelectasias, así como alteraciones micro- y macrocirculatorias. Al comienzo se presenta hipocapnia por hiperventilación, pero al aumentar el espacio muerto fisiológico y la fatiga muscular, cambia hacia la hipoventilación, la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) empieza a normalizarse y luego incrementa hasta la hipercapnia patológica, generando acidosis respiratoria. De forma simultánea, el consumo energético a nivel diafragmático y otros músculos respiratorios, sumado a la hipoxemia y al uso de beta-agonistas induce hiperlactatemia; el aumento de producción energética a partir de vías metabólicas anaerobias ocasiona acidosis láctica, uno de los últimos mecanismos compensatorios que intenta mejorar la oxigenación tisular.^{10,11}

Con la reducción del tiempo espiratorio se genera atrapamiento aéreo, ya que entra más volumen del que es exhalado, se produce una presión espiratoria final positiva intrínseca, llamada Auto-PEEP,^{12,13} que empeora con cada respiración de forma proporcional al volumen y grado de obstrucción del flujo (hiperinsuflación dinámica) y que es responsable del descenso del retorno venoso sistémico hacia las cavidades cardiacas derechas; simultáneamente, el Auto-PEEP genera aumento de la presión intratorácica por el volumen atrapado, aumentando la postcarga del ventrículo derecho, desplazamiento e interdependencia ventricular con llenado incompleto del ventrículo izquierdo y la consecuente disminución del gasto cardíaco; que lleva al estado de choque y paro cardiopulmonar.¹⁰⁻¹⁴

Diagnóstico y monitoreo

La evaluación clínica de la ACF es similar a la de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por cualquier otra causa; es común la disnea en reposo o con mínimos esfuerzos, taquipnea, ortopnea, uso de músculos respiratorios accesorios y sibilancias; a nivel circulatorio prevalece la taquicardia, pulso paradójico y, de forma tardía, hipotensión, palidez y acrocianosis; en la esfera neurológica algunos pacientes presentan somnolencia, confusión e incluso crisis convulsivas, que junto con el pulso paradójico y bradipnea son datos tardíos y de mal pronóstico, pues son datos de choque cardiovascular y generalmente indican la progresión al paro cardiopulmonar.^{11,14,15}

Los pacientes con ACF requieren un abordaje completo que incluye estudios de imagen, laboratorio y función pulmonar, que deben ser considerados desde el ingreso al Servicio de Urgencias cuando se identifica el estado de insuficiencia respiratoria, y deben ser monitoreados durante su estancia hospitalaria o en UCI, así como al egreso. Aunque los estudios de imagen como radiografía de tórax, ecografía pleuro-pulmonar y tomografía de alta resolución se esperan normales y/o con cambios mínimos relacionados con el asma, son herramientas valiosas para identificar enfermedad pulmonar agregada o precipitante, realizar diagnósticos diferenciales, así como excluir complicaciones. Entre los hallazgos más comunes destacan las infecciones como etiología de la crisis y el neumotórax como complicación asociada.^{13,15}

La gasometría arterial está indicada en pacientes con saturación por pulsioximetría (SpO_2) $\leq 90\%$ y es indispensable para integrar un diagnóstico del tipo de insuficiencia respiratoria, el desequilibrio ácido-base asociado, la compensación, precisar la gravedad y establecer el pronóstico, es una herramienta de seguimiento de la respuesta terapéutica y un parámetro importante para determinar cuándo se requiere oxigenoterapia por ventilación mecánica y monitorear los ajustes dinámicos de la programación del ventilador.^{11,12}

El análisis de la función pulmonar es un reto en estos pacientes, pues esta medición involucra inspiración profunda, maniobra que puede empeorar el broncoespasmo e inducir paro cardiopulmonar.^{14,15} Debe realizarse después de 30 minutos del inicio del tratamiento para determinar la respuesta; considerando como dato de mal pronóstico un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) menor de 25% de su valor esperado; un FEV1 $\leq 30\%$ del valor esperado y/o $\leq 10\%$ del valor de respuesta a medidas terapéuticas después de una hora, deben ser considerados para admisión a UCI,^{7,13-15} aunque en la literatura pueden encontrarse otros parámetros de la función pulmonar como herramienta de toma de decisión o pronóstico, existe poca evidencia sobre su peso en el ACF, pues se extrapola de estudios que reportan crisis no graves y pacientes que responden rápidamente al tratamiento.


Tratamiento

El manejo del ACF inicia en el domicilio del paciente y el cuidado prehospitalario con el rápido reconocimiento de la causa subyacente y de los datos de alarma que motiven la búsqueda de atención hospitalaria temprana. Son muchos los factores que pueden incidir en el desenlace de estos casos, destacando el contexto social, la accesibilidad a los servicios de salud, comorbilidades existentes y el apego terapéutico previo.

La primera línea de tratamiento es la oxigenoterapia, que debe ser suministrada desde el ingreso del paciente al Servicio de Urgencias y cuya meta es mantener SpO_2 entre 94 y 98%, dependiendo del caso, pudiendo emplearse dispositivos simples, como puntas nasales y mascarillas, puntas nasales de alto flujo, o herramientas más complejas, como ventilación no invasiva y, si amerita el caso, intubación e inicio de ventilación mecánica.

La terapia farmacológica con agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos, anticolinérgicos y esteroides nebulizados, incluso antagonistas e inhibidores de leucotrienos y terapia anti-IgE es igual al manejo del asma de cualquier gravedad, con mecanismos de acción, posología y combinaciones ampliamente descritas en capítulos previos de este libro. Las dosis supraterapéuticas a las recomendadas en la literatura no se recomiendan, pues la evidencia indica que sus beneficios son mínimos o nulos en comparación con los potenciales efectos secundarios nocivos.

Otros fármacos potencialmente útiles son los corticosteroides sistémicos como prednisona e hidrocortisona, cuyo uso temprano durante las exacerbaciones reduce la necesidad



de ventilación mecánica y el riesgo de muerte.^{16,17} El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) inhibe la entrada de calcio al músculo liso de las vías respiratorias, limitando la broncoconstricción o, en el mejor de los casos, provocando broncodilatación; se ha demostrado que una dosis única de 1 a 2 g de $MgSO_4$ en los primeros minutos de la atención son benéficos en las crisis y en la ACF que no responde a los broncodilatadores de primera línea, aunque requiere de estrecha vigilancia para evitar hipermagnesemia, clínicamente asociada con debilidad muscular y, por tanto, a mayor insuficiencia respiratoria.^{18,19}

Un alto número de pacientes requerirá ventilación con asistencia mecánica, y existe polémica de si la ventilación no invasiva es una opción que previene la ventilación invasiva o si en realidad genera rezago de la intubación con el consecuente incremento en efectos secundarios.^{15,20,21}

La ventilación mecánica invasiva debe iniciarse ante la mínima indicación de falla de los tratamientos antes descritos, en secuencia rápida de intubación con la cánula orotraqueal de mayor diámetro posible;²² y, además de una óptima sedación y analgesia, es posible que se requiera infusión de relajantes/bloqueadores neuromusculares para lograr una ventilación efectiva, la cual deberá retirarse lo antes posible, pues como efecto secundario sistémico puede desarrollarse debilidad adquirida en UCI y polineuropatía del paciente crítico.^{14,21,23}

Las metas de protección alveolar con amplia evidencia para pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo son igualmente aplicables al paciente con ACF, pues están diseñadas para evitar la lesión pulmonar asociada con la ventilación, al tiempo que se optimizan parámetros de forma dinámica para los objetivos terapéuticos.²⁴ Uno de los principales elementos a monitorizar durante la ventilación mecánica en estos pacientes es el Auto-PEEP, que puede manejarse con ajustes relativamente sencillos de la programación del ventilador, pero que requiere de monitoreo, análisis gasométrico y seguimiento estrecho de la respuesta.^{25,26}

La siguiente línea de acción podrían ser los anestésicos inhalados, de los que hay poca investigación en estudios clínicos y su indicación se basa en series de casos o reportes anecdóticos del uso de ketamina, sevoflurano y otros anestésicos nebulizados, con evidencia limitada y recomendaciones controversiales, por lo que deben ser considerados en casos especiales y siempre en pacientes con ventilación mecánica.^{27,20}

Entre todas las estrategias de ventilación y manejo no farmacológico del ACF, el último escalón actual es la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), que ha demostrado el beneficio de la oxigenación y remoción de CO_2 de forma simultánea, permite el reposo cardiopulmonar y el alcanzar metas imposibles en otras modalidades de tratamiento.²⁸ Aunque gracias a la pandemia de SARS-CoV-2 el ECMO ganó terreno en muchas UCI del mundo, es una tecnología de muy alto costo y que requiere de colocación y manejo en centros con experiencia, por lo que en la mayoría de las ocasiones no es una estrategia factible.

Conclusiones

El ACF es un problema serio, potencial complicación de pacientes que viven con asma de cualquier grado de severidad y que, a pesar de la baja mortalidad, requiere de reconocimiento rápido, manejo escalonado y veloz para prevenir la intubación, daño pulmonar y muerte; el reconocimiento de esta complicación debe ser precoz, por el paciente o sus familiares, quienes deben recibir asesoramiento y educación sobre esta complicación potencial, así como manejo temprano que deber iniciar en el Servicio de Urgencias con las estrategias farmacológicas clásicas de una crisis y continuar en una UCI para realizar los ajustes finos al manejo ventilatorio y hemodinámico; por todo esto, los especialistas involucrados en la detección, diagnóstico y manejo deben estar actualizados en todas las estrategias que su actuar requiera en beneficio de los pacientes que acuden a buscar atención.

Fuentes consultadas

- 1.- Geenberger PA. Potentially (near) fatal asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):403-405.
- 2.- Sekiya K, Nakatani E, Fukutomi Y et al. Severe or life-threatening asthma exacerbation: patient heterogeneity identified by cluster analysis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1043-1055.
- 3.- Tanaka H, Nakatani E, Fukutomi Y et al. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study. *Allergy.* 2018;73(5):1110-1118.
- 4.- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
- 5.- Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Camargo Jr CA. Childhood asthma hospitalizations in the United States, 2000-2009. *J Pediatr.* 2013;163(4):1127-1133.e3.
- 6.- Pate CA, Zahran HS, Quin X et al. Asthma surveillance - United States, 2006-2018. *MMWR Surveill Summ.* 2021;70(5):1-32.
- 7.- Rodrigo GJ, Plaza V, Neffen H et al. Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and the severity of their asthma. A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009;37(5):225-229.
- 8.- Serrano-Pariente J, Plaza V. Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):28-35.
- 9.- D'Amato G, Vitale C, Lanza M et al. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(4):116-122.
- 10.- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(1):15025.
- 11.- Fanta CH. Advances in evaluation and treatment of severe asthma (part one). *Med Clin North Am.* 2022;106(6):971-986.
- 12.- Schivo M, Phan C, Louie S, Harper RW. Critical asthma syndrome in the ICU. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48:31-44.
- 13.- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma fatal o casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol.* 2004;40(1):24-33.
- 14.- Fanta CH. Advances in evaluation and treatment of severe asthma (part two). *Med Clin North Am.* 2022;106(6):987-999.
- 15.- Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(1):13-23.
- 16.- Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of the critically ill adult asthmatic in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2021;44:441-451.
- 17.- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373.
- 18.- Erumbala GE, Anzar S, Tonbari A et al. Stating the obvious: intravenous magnesium sulphate should be the first parenteral bronchodilator in paediatric asthma exacerbations unresponsive to first-line therapy. *Breathe (Sheff).* 2021;17(4):210113.
- 19.- Conway J, Friedman B. Intravenous magnesium sulfate for acute asthma exacerbation in adults. *Acad Emerg Med.* 2020;27(10):1061-1063.
- 20.- Keenan LM, Hoffman TL. Refractory status asthmaticus: treatment with sevoflurane. *Fed Pract.* 2019;36(10):476-479.
- 21.- Demoule A, Brochard L, Dres M et al. How to ventilate obstructive and asthmatic patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2436-2449.
- 22.- Kashiouris MG, Chou CD, Sedhai YR et al. Endotracheal tube size is associated with mortality in patients with status asthmaticus. *Respir Care.* 2022;63(3):283-290.
- 23.- Binachon A, Grateau A, Allow N et al. Acute severe asthma requiring invasive mechanical ventilation in the era of modern resuscitation techniques: A 10-year bicentric retrospective study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240063.
- 24.- Amezcua-Gutiérrez MA, Montoya-Rojo JO, Castañón-González JA et al. La máxima expresión de la hipoxia e hipoventilación: síndrome de distrés respiratorio agudo. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2018;81(1):47-58.
- 25.- Van der Meer AN, de Jong K, Hoekstra-Kuik A et al. Targeting dynamic hyperinflation in moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00738-2020.
- 26.- La Via L, Sanfilippo F, Cuttone G et al. Use of ketamine in patients with refractory severe asthma exacerbations: systematic review of prospective studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(10):1613-1622.
- 27.- Garner O, Ramey JS, Hanania NA. Management of life-threatening asthma: severe asthma series. *Chest.* 2022;162(4):747-756.
- 28.- Manasrah N, Abdelazeem B, Qasem SA et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a life saver in near-fatal asthma. *Cureus.* 2021;13(12):e20117.

Comorbilidades metabólicas y asma

César Daniel Alonso Bello

Introducción

Entre los principales problemas de salud se encuentran las enfermedades cardiovasculares, las cuales tienen una alta prevalencia y representan, por lo mismo, una de las primeras causas de morbimortalidad en América. Particularmente en México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó en 2021 a las enfermedades cardíacas, incluidas la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad cardiovascular, como la segunda causa de mortalidad, sólo después de la covid-19 y con la diabetes mellitus en tercer lugar.¹ Estas condiciones médicas pueden coexistir en pacientes con asma, lo que implica cambios significativos en el tratamiento y en el pronóstico de ambas patologías. Conocer a profundidad la relación del asma con otras enfermedades debe ser una tarea prioritaria tanto del médico de primer contacto, como del especialista para ofrecer la mejor atención a sus pacientes e individualizar el tratamiento de la forma más apegada a las recomendaciones vigentes nacionales e internacionales con el objetivo de lograr el control del asma y de las enfermedades coexistentes.

Comorbilidades y enfermedades coexistentes

Existen diferencias entre comorbilidades y enfermedades coexistentes. La comorbilidad debe entenderse como una enfermedad que contribuye a su fisiopatología y puede propiciar exacerbaciones o agravar los síntomas. La enfermedad coexistente es una afección que se produce al mismo tiempo que otra.

Los pacientes con asma presentan 42% más de riesgo cardiovascular, que se incrementa cuando es de difícil control. Concretamente, si existen alergias asociadas, la enfermedad coronaria cardíaca es más frecuente, esto debido a mecanismos biológicos relacionados con degranulación de mastocitos, liberación de histamina, cisteinil leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF), quimasa y renina a nivel local, lo que provoca vasoconstricción arteriolar.²



Diabetes

Los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que en 2019 la diabetes fue la responsable directa de 1.5 millones de muertes; de ellas, entre 87 y 91% se trataba de diabetes tipo 2 y el 5% restante de otros tipos, entre ellos la 1 (7 a 12%) y la gestacional (1 a 3%).³

La evidencia actual apunta a que padecer asma incrementa el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo independiente; registros como el del Optimum Patient Care Research Database (OPCRD) y The British Thoracic (BTS) Difficult Asthma Registry señalan que 10% de los pacientes con asma grave y 7% con asma leve/moderada presentan diabetes mellitus tipo 2.4

La evidencia indica que en la diabetes mellitus tipo 2, el estado de inflamación crónica se relaciona con la resistencia a la insulina y con la obesidad. La presencia de células adiposas disfuncionales se asocia con la producción de interleucinas (IL) proinflamatorias como IL-6 e IL-1 β . Como sucede en la obesidad, esto puede condicionar un fenotipo proinflamatorio Th2-bajo, no relacionado con la enfermedad alérgica. Los individuos con asma y diabetes tipo 2 presentan una mayor concentración de proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) comparado con individuos sanos; además de un perfil de marcadores inflamatorios con IL-3, IL-6, IL-9, MIP-1 α /CCL-3, MIP1 β /CCL-4 y GRO α /CXCL-1.⁵

Existen hipótesis que proponen que la glicación intersticial, la fibrosis ocasionada por alteraciones en el colágeno y los efectos sobre el músculo liso pueden deteriorar directamente la función pulmonar y, de esta forma, empeorar la evolución del asma.

El uso de medicamentos como glucocorticoides inhalados y β -agonistas se ha relacionado fuertemente con aumento en los niveles de hemoglobina glicada, traduciendo descontrol de la glicemia; el control adecuado sin uso de dosis altas de estos fármacos ayudará, sin duda, al control de la diabetes en pacientes con asma. En cuanto a los medicamentos hipoglucemiantes, como las tiazolidendionas, no demostraron beneficio después de 12 semanas de tratamiento, tampoco hubo evidencia de mejoría del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) ni de la función pulmonar. Por otra parte, el uso de metformina se ha relacionado con un menor número de exacerbaciones, se propone que reduce la infiltración eosinofílica y las citocinas proinflamatorias, efectos que han sido descritos en otras enfermedades, como la obesidad.⁶ También se ha mostrado que los agonistas del receptor de GLP1 disminuyen el número de exacerbaciones de asma; sin embargo, aún se necesita más investigación con este grupo de fármacos.⁷

El grupo de medicamentos más reconocido actualmente en el ámbito internacional por la considerable disminución del riesgo cardiovascular que ofrece, entre otros beneficios demostrados, son los inhibidores de SGLT2. En un metaanálisis de 2021 se demostró que estos fármacos disminuyeron el riesgo de padecer asma (RR 0.57, IC 95%: 0.33-0.995), además de otras enfermedades respiratorias que se relacionan con alteraciones metabólicas, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (RR 0.51, IC 95%: 0.29-0.88).⁸

Hipertensión arterial

Aunque existe suficiente evidencia para saber que la hipertensión y el asma se encuentran relacionados, los mecanismos que explican esta relación no son bien comprendidos y aún continúan en estudio. Lo anterior se sustenta en la observación de que los pacientes con hipertensión arterial presentan un riesgo elevado de sufrir descontrol del asma y, a su vez, los pacientes asmáticos tienen un mayor riesgo de presentar hipertensión arterial en algún momento de su vida.⁹

Mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se han identificado hasta 330 genes potencialmente relacionados con su comorbilidad, entre los nuevos hallazgos más relevantes se encuentran variantes en *ADRB1*, *ADRB2*, *TLR4*, *CD14*, además de confirmar la participación de *MIP-2*, *RHOA*, *GNA12*, *GNA13*. Desde este punto de vista se ha explicado porqué medicamentos como los β -bloqueadores se relacionan con un alto porcentaje de efectos adversos cuando coexisten ambas enfermedades, ya que genes como *ADRB1* y *ADRB2* median efectos fisiológicos de epinefrina y norepinefrina a nivel sistémico.¹⁰

El tratamiento administrado para el asma con medicamentos como β -agonistas de acción prolongada (LABA) y esteroides sistémicos e inhalados a dosis altas se asocian con el aumento del riesgo de padecer hipertensión, especialmente en individuos con predisposición genética. Existe evidencia de que los efectos indeseables de los corticosteroides, principalmente el mineralocorticoide, a dosis altas predisponen a la retención de sodio y líquidos, mientras que las dosis bajas de corticosteroides inhalados confieren protección para la elevación de la presión arterial. Esto ha llevado a Ferguson y colaboradores a la hipótesis de "la espada de dos filos" en el tratamiento de la hipertensión y asma.

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) se ha utilizado para fortalecer la relación entre ambas enfermedades: en pacientes con asma, no diagnosticados con hipertensión arterial sistémica, se observa una elevación de la presión arterial sistémica, así como picos de presión arterial matutinos para la presión arterial sistólica (PAS) y para la presión arterial diastólica (PAD) mayores que en personas sanas, aunque deben tomarse en cuenta factores adicionales, como diabetes, obesidad y edad para establecer una mejor correlación con estos hallazgos.¹¹

Dado que el asma aumenta el riesgo cardiovascular, como ya se señaló, el tratamiento de la presión arterial para mantener los valores en las metas establecidas según la edad y las comorbilidades resulta de vital importancia. Al elegir el fármaco para controlar las cifras tensionales, deben tenerse en cuenta ciertas particularidades. El uso de β -bloqueadores no selectivos en asma aumenta el riesgo de broncoespasmo y disminuye la respuesta terapéutica a los agonistas β_2 . Aunque se prefiere el uso de fármacos selectivos β_1 , debe considerarse que a dosis altas estos pueden perder su selectividad.


El uso de dosis altas de β_2 agonistas y su relación con la hipopotasemia obliga a mantener vigilados los niveles de potasio de los pacientes que usan diuréticos tiazídicos.

La tos como efecto adverso de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) es un factor confusor al evaluar el control del asma; sin embargo, estos fármacos no están contraindicados. Los medicamentos calcio-antagonistas presentan un beneficio teórico por el efecto relajante sobre el músculo liso y la reducción de hiperreactividad bronquial a estímulos físicos o antígenos.

Dado el gran beneficio clínico y el reducido porcentaje de efectos adversos observados en pacientes con asma, los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) se encuentran considerados en las guías internacionales como fármacos de elección de primera línea en pacientes con hipertensión y asma.¹²

Enfermedad cardiovascular

El factor común entre el asma y las enfermedades cardiovasculares es el estado inflamatorio crónico; esta inflamación persistente es evidente con el tiempo, ya que culmina en un asma mal controlada y en una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o isquémica.¹³



Pollevick y colaboradores realizaron un análisis en 2021 con información de la cohorte FOS (Framingham Offspring Study, un análisis prospectivo con >35 años de seguimiento) en el que mostraron una asociación ajustada entre el asma y la incidencia de enfermedad cardiovascular (hazard ratio, 1.28; IC 95%: 1.07-1.54) después de controlar los factores de riesgo cardiovascular establecidos (tabaquismo, obesidad, edad, sexo, entre otros), demostrando que el asma es un factor de riesgo cardiovascular y debe evaluarse y manejarse como un factor de riesgo que contribuye a la morbilidad y la mortalidad.¹⁴

A partir de estos resultados se ha propuesto la detección oportuna de enfermedad cardiovascular en los individuos asmáticos con alto riesgo cardiovascular, destacando medidas como el tamizaje, modificaciones al estilo de vida, eliminación de factores de riesgo modificables, dejar de fumar, iniciar tratamiento farmacológico oportuno y, por supuesto, un mejor control de los síntomas respiratorios.¹⁴

Además de la hipertensión arterial, la dislipidemia es un factor asociado directamente con asma en adultos mayores, principalmente los niveles elevados de colesterol de baja densidad, por lo que es otro factor de riesgo cardiaco importante a tomar en cuenta.¹⁵

El infarto agudo al miocardio (IAM) es más frecuente en adultos con asma descontrolada; esta relación no se explica por otras circunstancias, por lo que se le considera como un importante factor de riesgo independiente.

La liberación excesiva de cisteinil leucotrienos e hipereosinofilia conducen a vasoespasmo coronario, clínicamente observado como angina vasoespástica, mecanismo responsable de la isquemia miocárdica aguda; este fenómeno se observa en diversas enfermedades inflamatorias, como la granulomatosis eosinofílica con poliangitis y el asma, por lo tanto, el tratamiento para reducir la eosinofilia ha demostrado beneficios en disminuir los riesgos de vasoespasmo coronario.^{16,17}

Particularidades del uso de corticosteroides

El uso de corticosteroides en pacientes con asma y enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial es, sin duda, adecuado; sin embargo, es importante reconocer que la mayoría de los efectos adversos de estos medicamentos, tanto inhalados como sistémicos, son completamente independientes de las dosis. Tratamientos prolongados con dosis elevadas de esteroides inhalados podrían llegar a equivaler a dosis bajas de corticosteroides sistémicos.

El uso de corticosteroides sistémicos se recomienda en los últimos pasos del tratamiento escalonado de las guías de práctica clínica actuales. La sugerencia habitual es en ciclos cortos durante las exacerbaciones. El uso prolongado de estos fármacos eleva el riesgo de complicaciones crónicas como osteoporosis, ansiedad y depresión, cataratas, neumonía e infecciones oportunistas.

Es de vital importancia recordar que el uso de corticosteroides en pacientes asmáticos con diabetes e hipertensión arterial puede condicionar descontrol glucémico y de la tensión arterial en aquellos pacientes previamente controlados, y probablemente será necesario realizar ajustes al tratamiento hipoglucémico y antihipertensivo durante el uso de los esteroides.^{18,19}

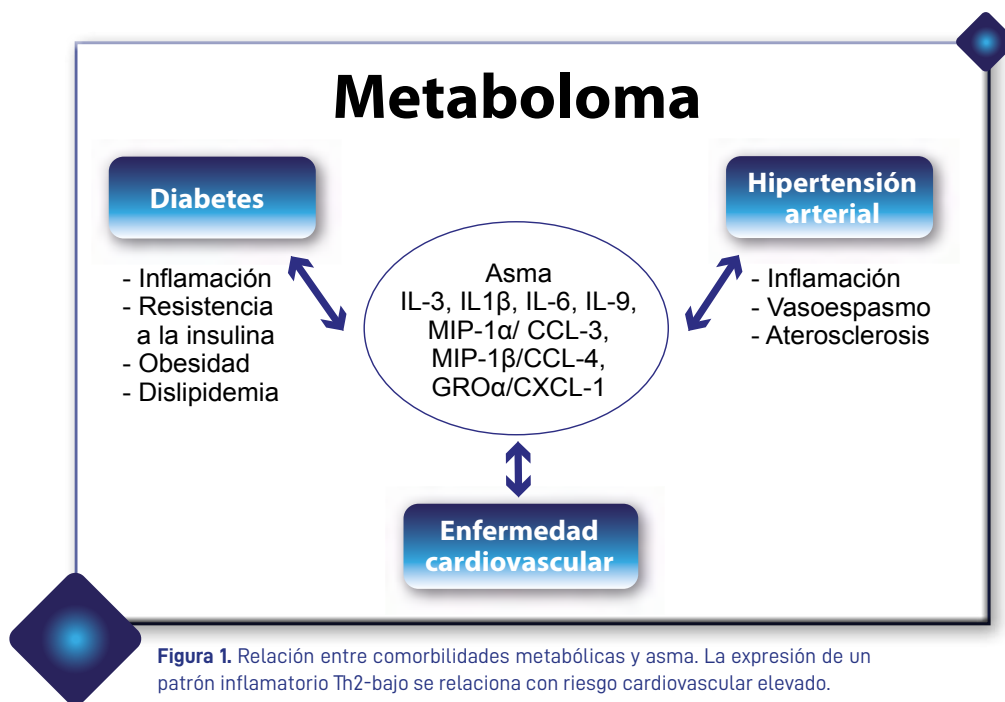
Actualmente se cuenta con una amplia variedad de medicamentos que pueden evitar el uso prolongado de corticosteroides sistémicos y disminuir el riesgo de descontrol metabólico en pacientes con comorbilidades.

¿Es la metabolómica el futuro para la prevención?

La metabolómica es la disciplina que se encarga del estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares, fisiológicos o patológicos específicos; es decir, el estudio del perfil de los metabolitos de una muestra de sangre o tejido biológico (conocido como "metaboloma"). En relación con el asma, se han logrado identificar vías metabólicas asociadas con el asma y otras alteraciones metabólicas; el abordaje de los metabolitos ha ayudado a determinar la etiología del asma, por ejemplo, la relación del metabolismo de los esfingolípidos y el gen *ORMDL3*.

De esta manera se busca prevenir de forma temprana el asma, modificando la dieta y el estilo de vida. Con respecto a una intervención secundaria, la metabolómica crea el conocimiento necesario para identificar mecanismos responsables de la falta de respuesta a esteroides inhalados en algunos pacientes; hasta ahora ha logrado identificar a la tirosina y el glutatión, así como metabolitos del ácido linoleico como el HODE, relacionados con la respuesta a corticosteroides y a la gravedad de la enfermedad.

La generación de conocimiento para la aplicación de esta disciplina en la medicina traslacional y personalizada es uno de sus principales aportes al tratamiento de los pacientes con comorbilidades (Figura 1).²⁰



Conclusiones

La relación existente entre asma, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión arterial sistémica, obliga a generar una identificación temprana

de los factores que puedan ser modificables en los pacientes que aún no padecen una enfermedad metabólica y, de esa forma, generar prevención primaria. Cuando exista comorbilidad, es prioritario conocer las particularidades del tratamiento e individualizarlo para lograr un mejor control de los padecimientos que aquejan al paciente.

La investigación actual permite seguir generando conocimiento para comprender los mecanismos que aumentan el riesgo y explican cómo se relacionan diversas enfermedades metabólicas con el asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de defunciones registradas 2021. Comunicado de prensa núm. 600/22. INEGI, 2022. Tomado de <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.inegi.org.mx/ contenidos/saladeprensa/boletines/2022/EDR/EDR2021_10.pdf>. Consultado el 27 de diciembre de 2022.
- 2.- Cazzola M, Rogliani P, Ora J et al. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250.
- 3.- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 8th edition. 2017.
- 4.- Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2016;71(4):339-346.
- 5.- Kosmalski M, Róycka-Kosmalska M, Witusik A, Pietras T. The coincidence of diabetes mellitus and asthma, their probable causal relationships, and therapeutic opportunities. *Adv Respir Med.* 2020;88(6):590-598.
- 6.- Wu TD. Diabetes, insulin resistance, and asthma: a review of potential links. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(1):29-36.
- 7.- Foer D, Beeler PE, Ciu J et al. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):831-840.
- 8.- Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, Liu SY. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large, randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Endocrine.* 2021;73(1):31-36.
- 9.- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129:15-26.
- 10.- Zolotareva O, Saik OV, Rönigs C et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci Rep.* 2019;9(1):16302.
- 11.-Di Raimondo D, Musiari G, Benfante D et al. Prevalence of arterial hypertension and characteristics of nocturnal blood pressure profile of asthma patients according to therapy and severity of the disease: the BADA study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6925.
- 12.-Christiansen SC, Zuraw BL. Treatment of hypertension in patients with asthma. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1046-1057.
- 13.-Tan LD. Further insight into the intimate relationship between asthma and cardiovascular disease. *Chest.* 2021;159(4):1311-1312.
- 14.-Pollevick ME, Xu KY, Mhango G et al. The relationship between asthma and cardiovascular disease: an examination of the Framingham offspring study. *Chest.* 2021;159(4):1338-1345.
- 15.-Pite H, Aguiar L, Morello J et al. Metabolic dysfunction and asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2020;13:237-247.
- 16.-Cepelis A, Brumpton BM, Laugsand LE et al. Asthma, asthma control and risk of acute myocardial infarction: HUNT study. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(10):967-977.
- 17.-Picado C, Pernigotti A, Arismendi E. Asthma: a new cardiovascular risk factor? *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2019;55(7):353-354.
- 18.-Patel R, Naqvi SA, Griffiths C, Bloom CI. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000756.
- 19.-Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB et al. Systematic literature review of systematic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276-293.
- 20.-Zhu Z, Camargo Jr CA, Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(12):1135-1138.

Epigenética

Diego Betancourt Sánchez,
Eduardo Orozco Plascencia

Introducción

El asma es una enfermedad crónica que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Se trata de un padecimiento inflamatorio heterogéneo que se presenta en diferentes grupos etarios y con una severidad variable, en la cual interviene tanto el sistema inmune innato como el adaptativo.¹

Se le considera una condición multifactorial, esto es, un solo factor genético o ambiental no es necesario ni suficiente para, por sí mismo, causar asma. Su heredabilidad varía de 35 a 95%, mientras que la de la rinitis alérgica es de 33 a 91% y la de la dermatitis atópica va de 71 a 84%, cifras calculadas mediante estudios de agregación familiar, concordancia en gemelos, análisis de segregación o de ligamiento, estudios de asociación de genoma completo (*genoma-wide association studies*, GWAS) y técnicas de secuenciación masiva en paralelo, también conocida como de siguiente generación (*next generation sequencing*, NGS).²

También se ha demostrado que, a diferencia los cambios genéticos en los que hay una transformación de la estructura del código genético, los cambios epigenéticos modifican la expresión de los genes sin cambiar la secuencia de ADN.¹ Además, es importante destacar que el epigenoma puede ser distinto para cada tipo de célula.³

Junto con las modificaciones en el estilo de vida, existen actualmente diversos tratamientos para el asma, entre los cuales destacan: corticosteroides inhalados (CSI), broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrienos y anticuerpos monoclonales (anti IgE, anti IL-5 y anti IL-4/IL-13).⁴

Definición

El término epigenética deriva de las palabras griegas *epi* y *genoma*, y fue introducido hace más de medio siglo por Waddington para describir cambios en el fenotipo del individuo, pero sin cambios en su genotipo.⁵ La epigenética se define, por tanto, como los cambios capaces de activar o inactivar a los genes sin cambiar la secuencia del ADN; esto puede ser a causa de la edad y la exposición a factores ambientales (alimentación, ejercicio, medicamentos y sustancias químicas). Estos cambios modifican el riesgo de enfermedades y algunos pueden ser heredados de padres a hijos.³

Además de la piel, el sistema respiratorio está expuesto al ambiente; tiene contacto directo mediante la mucosa bucal y el epitelio nasal y bronquial, por lo que además de ser susceptibles a cambios en la secuencia del ADN, también son más susceptibles de presentar alteraciones epigenéticas.³

En las últimas dos décadas, los investigadores han centrado su atención en este campo para estudiar enfermedades complejas y entender mejor sus mecanismos patológicos, siendo los cambios epigenéticos más estudiados la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la expresión de microARN (MiARN) o ARN no codificante.³ Estas alteraciones transforman la estructura entre la heterocromatina y la eucromatina, lo que se traduce como la activación o silenciamiento (inactivación) de un gen. El término silenciamiento (*silence*, en inglés) se refiere a reducir o suprimir por completo la expresión de un gen mediante los mecanismos antes descritos.¹

El cambio epigenético más estudiado, como ya se comentó, es la metilación del ADN, la cual consiste en la adición de un grupo metilo a una citosina en un dinucleótido CpG, convirtiendo la citosina en una 5'-metilcitosina.³ Los islotes CpG consisten en segmentos de ADN formados por secuencias ricas en CG (citosina-guanina), que con frecuencia se localizan en sitios reguladores de la transcripción genética (promotores o inhibidores), con lo cual pueden modificar la expresión de un gen.⁵ Estos islotes se componen, por lo general, de más de 200 bases, y en los humanos están metilados aproximadamente en 60 a 80%.⁶

El núcleo de las células está compuesto por ADN "empaquetado" por múltiples proteínas y MiARN. Este complejo de material genético y proteínas se encuentra organizado en un núcleo de ocho subunidades proteicas que se representan por lo común como un disco formado por un octámero (cuatro pares de proteínas H2A, H2B, H3 y H4) estabilizadas por H1 "espaciador", alrededor del cual se envuelve el ADN formando una estructura que se conoce como nucleosoma; varios nucleosomas empaquetados conforman una estructura de orden mayor que, al presentar su máxima condensación, da origen al cromosoma visible sólo durante la división celular; el resto del tiempo, al presentar menor condensación, conforma la cromatina.

Múltiples enzimas están implicadas en las modificaciones de las histonas; sin embargo, pueden dividirse en dos categorías principales: acetiltransferasas de histonas (HAT) y desacetilasas de histona (HDAC).⁵ La adición de un grupo acetilo (CH₃CO) a una lisina en una proteína de histona se conoce como acetilación de histonas.⁷ Modificaciones postranscripcionales como la acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación en las colas de las nucleosomas representan otro mecanismo epigenético clásico, importante en numerosas enfermedades incluyendo el asma; sin embargo, no ha sido tan ampliamente estudiado como la metilación del ADN.

La acetilación por la acetiltransferasa de histona resulta por lo general en pérdida de la compactación de la cromatina, permitiendo a los factores de transcripción acceder al ADN, esto es, activando la expresión génica. Por otro lado, la desacetilación de histonas por la desacetilasa de histonas resulta en el silenciamiento o inactivación de genes.³ Las variantes de nucleótidos simples (SNV, previamente conocidos como variantes de nucleótido sencillo o SNP) también pueden ser influenciados por exposición ambiental, lo que llega a provocar la presentación de diferentes enfermedades, incluyendo el asma.¹

Los niveles de IgE sérico y la atopia han sido relacionados con alteraciones en la metilación del ADN, lo cual se asocia a su vez con la contaminación del aire, exposición a ozono, humo de cigarro, mascotas, hongos, ácaros del polvo, infecciones virales, uso de antibióticos, antipiréticos y consumo de leche de vaca cruda o no procesada.⁸

Mediante estudios de GWAS se han correlacionado diversos SNV en los genes de *TSLP*, *IL33*, *GSDMB*, *IL1RL1* y *ADAM33* en pacientes asmáticos.²

Medicina de precisión en enfermedades alérgicas

A finales de la primera década del siglo XXI surgió el concepto de medicina de precisión gracias al Proyecto del Genoma Humano y el avance de la secuenciación en paralelo o de nueva generación (NGS) que, aunados a otras tecnologías, incrementaron rápidamente la cantidad de datos genéticos para el estudio del asma.

La medicina de precisión consiste en la aplicación de múltiples niveles de datos específicos del paciente para llegar a un diagnóstico preciso y adaptar el mejor tratamiento disponible al enfermo individual; es decir, proporcionar al paciente la intervención correcta en el momento correcto, aumentando la efectividad y minimizando la morbilidad y el costo de los tratamientos.⁹

En 2005, el doctor Christopher Wild sugirió el concepto de exposoma, el cual engloba "todas las exposiciones desde la concepción en adelante". Al respecto de este concepto, se describen múltiples categorías, siendo algunas compartidas (por ejemplo, el agua y el clima), otras específicas (la comida, la medicación o la exposición animal) y otras, una combinación de ambas (el comportamiento social y cultural).⁹

Endotipos

El fenotipo se define como un rasgo observable y medible, como etnia, talla, edad, severidad, respuesta a tratamiento, etcétera. A diferencia del fenotipo, el endotipo se refiere a los mecanismos moleculares fisiopatológicos específicos que conducen al desarrollo del fenotipo o enfermedad; dicho de otra manera: es la división de una enfermedad en subtipos específicos basados en sus diferentes mecanismos patológicos y moleculares, en vez de sólo el conjunto de manifestaciones clínicas.⁹

Biomarcadores en enfermedades alérgicas y asma

Los biomarcadores son indicadores medibles que pueden asociarse con un fenotipo o endotipo; desafortunadamente, hasta el día de hoy los biomarcadores disponibles en el asma no han sido de gran utilidad para definir con precisión algún endotipo específico que pueda responder a un tratamiento dirigido. El descubrimiento, validación y aplicabilidad clínica de los biomarcadores moleculares ha ido en aumento debido a que la medicina de precisión en enfermedades alérgicas requiere de diagnósticos certeros, mientras que la mayor parte de los diagnósticos "tradicionales" están basados principalmente en la historia clínica del paciente y en estudios considerados estándar de oro, que dependen del operador, del observador y resultan en una variabilidad en la interpretación.¹⁰



Epigenética en infecciones virales asociadas con enfermedades alérgicas

La respuesta inflamatoria crónica tipo 2 puede dispararse por las infecciones virales mediante la destrucción de la barrera epitelial y su consecuente interrupción del epitelio mucociliar infectado. Este hecho causa la invasión del subepitelio por alérgenos que, al tener contacto con las células inmunes en esta región producen una respuesta inmunológica que exacerba los síntomas alérgicos. Se ha encontrado que los MiARN están implicados en la desregularización de estas respuestas inflamatorias; por ejemplo, los cambios en la expresión de MiARN-21 coinciden con las respuestas inflamatorias por infección viral.¹⁰

Asociación epigenética del humo de tabaco y el asma

Existe evidencia de que los hijos de madres asmáticas con diferente severidad de la enfermedad tienen mayor probabilidad de también padecer asma. Un estudio en humanos de muestras de sangre del cordón umbilical y sangre periférica tomadas inmediatamente después del nacimiento, a los 18 meses y a los 6 años de vida, respectivamente, mostraron la asociación del tabaquismo paterno con el incremento de metilación CpG de LMO2 e IL10, de manera dosis-dependiente.¹ De manera interesante, también se han encontrado cambios epigenéticos y alteraciones del neurodesarrollo en la progenie de madres con exposición al cigarro electrónico (*E-cigarette* o *vapers*).⁶

Modificaciones epigenéticas en el asma asociadas con la explosión de materia particulada

La materia particulada (PM₁₀) inhalable o materia gruesa se define como materia con un diámetro aerodinámico menor a 10 µm. Por su parte, las partículas finas (PM_{2.5}) respirables tienen un diámetro de 2.5 µm o menos. Ambas partículas pueden proceder de fuentes tanto artificiales como naturales. Estas últimas incluyen la sal de mar, incendios forestales, polen y bioaerosoles, mientras que las fuentes artificiales abarcan las emisiones de automóviles, polvo de carreteras, actividades de construcción, uso de frenos y actividades industriales. En cuanto al impacto a la salud, las PM_{2.5} tienen más implicaciones negativas en comparación con las PM₁₀, esto debido a su menor tamaño, lo que les permite alojarse más fácilmente en los pulmones. Existe muy poca evidencia que asocie los cambios epigenéticos de ADN con las PM₁₀.

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) recomienda niveles de PM_{2.5} menores a 5 µg/m³ en la calidad del aire estándar del ambiente nacional (NAAQS). Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una guía de calidad del aire en la que sugiere que la exposición promedio anual de PM_{2.5} no debe ser mayor a 10 µg/m³, ya que además de ser contaminantes por sí mismas, estas partículas actúan como vehículo para la diseminación de diversos componentes químicos.¹¹

Otros factores importantes que modifican la epigenética y que son elementos responsables de los patrones de metilación por su capacidad prooxidante, son los metales tóxicos emitidos por los volcanes, los incendios forestales y los aerosoles oceánicos. También se ha descrito que ciertas modificaciones epigenéticas producidas por determinados metales tóxicos tienen potencial carcinogénico y sus características omnipresentes e indestructibles vuelven a estos metales uno de los contaminantes más peligrosos.¹²

Se ha demostrado que el plomo y el cadmio están asociados con el asma y otras condiciones alérgicas, además de que un significativo grado de obstrucción de la vía aérea está relacionado con el nivel sérico de esos metales. El vanadio induce metilación del ADN en el asma relacionada con contaminación del aire. La exposición ocupacional a pesticidas y la metilación del ADN se correlacionan con obstrucción sintomática de la vía aérea. Por otra parte, grandes cantidades de níquel han sido encontrada en granos, vegetales y frutas, y han sido relacionadas con la presencia de asma y sibilancias. Las modificaciones postranscripcionales inducidas

por el níquel continúan incluso después de la exposición mediante mecanismos epigenéticos de agresión hipóxica al aumentar H3K9me2 y H3K9me3 a través de la inhibición de desmetilasas de histona.⁶

Sustancias químicas y otros contaminantes relacionados a cambios epigenéticos

Diversos reportes han señalado que la exposición prenatal o transplacentaria a hidrocarburos aromáticos policíclicos (producto de motores de combustión interna) altera la metilación de las islas CpG de *ACSL3* en los leucocitos del cordón umbilical. Estudios en niños asmáticos que viven en centros altamente urbanizados sugieren que la persistencia del asma se relaciona con la expresión de genes de la inmunidad Th2, cuya sobreexpresión es causada por hipometilación de *IL4*, *IL13* y *RUNX3* en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Otro estudio similar mostró un incremento en la metilación del gen del receptor β 2 adrenérgico (*ADRB2*) en pacientes con asma se relaciona con la severidad de la disnea y otros síntomas de la enfermedad.¹

Riesgo de asma asociado con el patrón epigenético

En diversos estudios se ha relacionado la posibilidad de predecir el riesgo a desarrollar asma en la vida temprana o en la edad adulta con patrones epigenéticos de las vías inmunológicas proinflamatorias; por ejemplo, se encontró que en hijos de madres asmáticas, la metilación aumentada de *SMAD3* y *IL1 β* , se asocia al riesgo de desarrollar asma para los 9 años. Estos cambios epigenéticos pueden ser observados de mejor manera en gemelos monocigóticos, ya que mantienen el mismo genoma, pero adquieren un epigenoma diferente.¹

Epigenética en asma

La función de las células T cooperadoras, que comprenden Th1 y Th2, así como su capacidad de diferenciación y polarización, también es regulada por el epigenoma. En el asma aumenta la secreción de CXCL8 en las células del músculo liso de la vía aérea, la cual es una quimiocina CXC que promueve la inflamación de la vía aérea y está relacionada con la resistencia a esteroides. Este aumento de la secreción de CXCL8 encontrada en cultivos humanos de células de músculo liso de la vía aérea está relacionado con el incremento de la acetilación de histona H3Lys18 y con el aumento del número de p300 HAT, pero no con la metilación del ADN. El gen *ORMDL3* está relacionado con el inicio de asma en la niñez y la regulación a la baja de este gen (por metilación) se asocia con pérdida de HAT. La respuesta inflamatoria severa en asma es causada por el decremento en la metilación y el incremento en la acetilación de los genes Th2.¹

Para buscar una correlación entre la metilación del ADN y los diferentes grupos etarios, se han realizado varios estudios en poblaciones de cohortes al nacimiento, siguiéndolos durante varios años e investigando su estatus epigenético a diferentes edades, encontrándose que en la niñez media (7 u 8 años) la aceleración epigenética (incremento en la metilación de ADN por edad) se correlaciona con el incremento de IgE en suero, lo que se asocia con el riesgo de padecer enfermedades alérgicas o asma. Se ha demostrado la correlación positiva entre el aumento de metilación del gen de *IL2* en niños de 2 a 8 años con el riesgo de exacerbación de asma.¹

También se ha encontrado una relación entre la dieta (folatos, vitaminas B12, C y D, calcio y aceite de pescado), el consumo de antibióticos y la incidencia de asma en el embarazo,

corroborándose que la dieta causa modificaciones epigenéticas, lo cual está asociado con la incidencia de asma infantil y origina diferentes fenotipos de la enfermedad.⁶

Metilación del ADN

El primer esfuerzo científico real para precisar la asociación entre genes específicos y la susceptibilidad al asma comenzaron con las primeras publicaciones de secuenciación genómica humana. Los principales enfoques utilizados son: estudios de ligamiento y estudios de GWAS. Estos últimos son estudios poblacionales con un diseño de casos y controles que analizan simultáneamente miles de loci mediante la secuenciación masiva con métodos genómicos, epigenéticos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, microbiómicos o exposómicos llamados en conjunto ómicos.²

Los estudios de microarreglos identifican variantes genéticas sin la necesidad de genotipificar el genoma entero y son el método más empleado para el estudio del asma en las últimas décadas. Genes implicados en la remodelación de la vía aérea (*COL15A1*, *RB1*, *FOXP1*, *CCDC19*), secreción surfactante (*ACOT7*, *PPT2*) y producción de óxido nítrico en las vías aéreas (*ACT5*), así como genes asociados con la producción de citoquinas y señalización (*IL5RA*, *DICER1*) y fagocitosis en sangre (*SERPINC1*) se caracterizan por la disminución en la metilación de sujetos asmáticos.³

Los monocitos séricos se diferencian en macrófagos tisulares *in vitro* mediante la desmetilación de genes fagocíticos por las enzimas TET. Las células CD4+ vírgenes se diferencian en Th1 mediante metilación de la región promotora del gen de *IL-4* y desmetilación de islas CpG intragénicas del interferón gamma (IFN-gamma), mientras que la diferenciación en células Th2 está asociada con la desmetilación en los promotores de los genes de *IL-4* e *IL-13* que permiten la unión de los factores de transcripción *STAT6* y *GATA3*. Sin embargo, las células Th2 podrían reactivar la producción de IFN-gamma mediante la desmetilación del promotor del gen, hecho que prueba la plasticidad epigenética de la producción de IFN-gamma en estas células mediadas por *STAT4* y *T-box* expresados en las células T (T-bet)^{3,12,13} Además, se requiere la desmetilación del gen de *FOXP3* para activar el papel supresor de las células T reguladoras. Altos niveles de contaminación ambiental conducen a la hipermetilación de *FOXP3* en las células reguladoras de sangre periférica y su deterioro funcional en individuos asmáticos.^{3,13}

ORMDL3 es el tercer miembro de una clase de genes que codifican proteínas transmembrana ancladas en el retículo endoplásmico y que regulan la síntesis de esfingolípidos mientras que el nivel de expresión del gen *GSDMB* está asociado con la regulación de la apoptosis en células epiteliales y se han asociado a riesgo de asma infantil.

Se ha relacionado la susceptibilidad asmática con los SNV de *IL33* (rs2381416) e *IL1RL1* (rs10173081). Algunos estudios han mostrado una fuerte asociación de estos SNV con asma atópica, pero no con asma no atópica; también identificaron un locus de susceptibilidad cerca en gen *TSLP* (una citocina derivada de células epiteliales que regula la inflamación alérgica), en donde un SNV aislado (rs1837253) mostró ser protector contra el riesgo de asma Th2. Esta asociación condujo al desarrollo de agentes antiTSLP para el tratamiento de este tipo de asma.³

Los agonistas de ADRB2 son considerados como los mejores y más efectivos broncodilatadores para relajar el músculo liso bronquial. Los ADRB2 son receptores transmembrana distribuidos ampliamente en los pulmones. Después de la unión de estos a su ligando, la proteína G estimula la vía de señalización de al adenilato ciclasa, dando como resultado la relajación del músculo liso de la vía aérea. Además, se ha reportado que la activación de ADRB2 induce efectos antiinflamatorios como la estabilización del mastocito, producción de citoquinas y decremento en la extravasación de proteína en los pulmones.¹⁴

Modificaciones de histonas

Las desacetilasas de histona (HDAC) están implicadas en el desarrollo de células T y su inhibición podría dar lugar a enfermedades alérgicas de la vía aérea. Además, la actividad defectuosa de HDAC2 se encuentra en fenotipos de asma severa con poca respuesta a corticosteroides. HDAC1 desempeña un papel importante en la reparación y remodelación epitelial de la vía aérea y se ha encontrado un mayor incremento de asma severa caracterizada por remodelación de la vía aérea, comparada con asma leve. La acetilación de la lisina 18 de la histona 3 (H3K18) incrementa la expresión de *EGFR* y *STAT6*. La hipermetilación del factor de transcripción *GATA3* al nacimiento ha sido asociada con una disminución en el riesgo de asma.⁵

La administración de corticosteroides inhalados u orales ha mostrado que afecta los patrones epigenéticos. El tratamiento con glucocorticoides conduce a la pérdida global de acetilación de histonas mediante la activación de diferentes HDAC y el desplazamiento de NF- κ B de los sitios de unión del receptor glucocorticoide.⁸

microARN o ARN no codificante

Los microARN (o MiARN) son ARN con una longitud de aproximadamente 20 nucleótidos no codificantes que actúan como reguladores de la expresión génica mediante el control de la traducción de al menos 60% de mRNA, provocando su desestabilización. Existen diferencias en la expresión de MiARN en asma, principalmente en una forma específica celular. Algunos MiARN, como MiARN l35-7f, MiARN-9, MiARN-17-18-19-20-92, MiARN 26a/b, MiARN-27a/b, MiARN-125b y MiARN-155 polarizan macrófagos hacia un fenotipo M1 proinflamatorio, mientras que MiARN let-7a/b/c/d/e, MiARN-21, MiARN-34, MiARN-124, MiARN-146a/b, MiARN-233-3p, MiARN-511-3p promueven la polarización hacia un fenotipo M2 antiinflamatorio.³

En pacientes asmáticos, sobre todo sin tratamiento, MiARN-21 y MiARN-126 están aumentados. Además, MiARN-21 contribuye a la producción y proliferación eosinófila, en tanto que MiARN-223 la suprime. MiARN-21 es el mejor estudiado en asma, y sus niveles altos están relacionados con la represión de IL-12p35 en suero de pacientes asmáticos. También se relaciona con la pobre respuesta a esteroides, lo que implica que podría ser utilizado como biomarcador para monitorizar la respuesta al tratamiento esteroideo.³ Además, se ha demostrado que un solo MiARN puede ser blanco de varios genes y viceversa, un gen puede ser blanco de varios MiARN. La expresión de MiARN también ha sido susceptible de ser modificada por la aplicación de esteroides inhalados.⁴

La sensibilización alérgica ha mostrado que altera genes implicados en el balance Th1/Th2 en modelos experimentales de asma. En estudios con modelos murinos de rinitis alérgica se ha observado que los resultados de inmunoterapia pueden mejorar al administrar conjuntamente MiARN sintéticos que emulan MiARN antiinflamatorios. La desmetilación puede ser inducida por la inmunoterapia, y los niveles de metilación permanecen bajos en individuos que muestran falta de reactividad sostenida a alérgenos.⁸ Un factor importante para la regulación de células Treg es el *FOXP3*, ya que en pacientes tratados con inmunoterapia oral para alergia a cacahuete hay desmetilación de este gen, lo que indica un aumento en su expresión mediante inmunoterapia.¹⁰

Estudios recientes han demostrado interacciones genéticas y epigenéticas que ocurren en las células mediante la identificación de SNV, que consisten en variaciones de las secuencias de ADN en los individuos, que junto con la metilación de los islotes CpG y la expresión de genes, afectan la susceptibilidad para desarrollar enfermedades multifactoriales o complejas como el asma.¹

Conclusiones

La epigenética ha demostrado desempeñar un papel relevante para optimizar el diagnóstico, tratamiento y caracterización de fenotipos y endotipos de las enfermedades alérgicas con el objetivo de proporcionar un tratamiento dirigido que permita alcanzar una medicina de precisión.

Se ha demostrado la importancia de los GWAS, los cuales permiten identificar los diferentes genes implicados en las múltiples variaciones epigenéticas del asma y determinar así su riesgo y severidad.^{2,3}

El futuro del tratamiento del asma promete importantes avances cuando se comprendan eficientemente los biomarcadores del asma, permitiendo realizar modificaciones epigenéticas que permitan brindar un tratamiento dirigido y personalizado.³

Fuentes consultadas

- 1.- Sheikhpour M, Maleki M, Vargoorani ME, Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Clin Epigenetics*. 2021; 13(1):65.
- 2.- Corona-Rivera J, Peña-Padilla C, Morales-Domínguez GE, Romero-Bolaño YM. Aspectos genéticos implicados en el asma. *Rev Alerg Mex*. 2022;69(1):21-30.
- 3.- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2412.
- 4.- Shaik NA, Nasser K, Mohammed A et al. Identification of miRNA-mRNA-TFs regulatory network and crucial pathways involved in asthma through advanced systems biology approaches. *PLoS One*. 2022;17(10):e0271262.
- 5.- Gomez JL. Epigenetics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(121):56.
- 6.- Wasti B, Liu SK, Xiang XD. Role of epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9412929.
- 7.- Jones PA, Issa JPJ, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):630-641.
- 8.- Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):43-60.
- 9.- Proper SP, Azouz NP, Merscha TB. Achieving precision medicine in allergic disease: progress and challenges. *Front Immunol*. 2021;12:720746.
- 10.- Breiteneder H, Peng YQ, Agache I et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-3068.
- 11.- Brucker N, Nunes do Nascimento S, Bernardini L et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility in occupational exposure to traffic-related air pollution: a review. *J Appl Toxicol*. 2020;40(6):722-736.
- 12.- Suhaimi NF, Jalaludin J, Bakar SA. Deoxyribonucleic acid (DNA) methylation in children exposed to air pollution: a possible mechanism underlying respiratory health effects development. *Rev Environ Health*. 2020;36(1):77-93.
- 13.- Maeder ML, Gerbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther*. 2016;24(3):430-446.
- 14.- Akparova A, Aripova A, Abishev M et al. An investigation of the association between ADRB2 gene polymorphisms and asthma in Kazakh population. *Clin Respir J*. 2020;14(6):514-520.

Ambiente y cambio climático

Marilyn Urrutia Pereira,
Dirceu Solé

Introducción

Los niños, seres aún en desarrollo con sistemas respiratorio e inmunológico inmaduros, son las víctimas principales de la contaminación ambiental, por lo que es urgente entender, de forma más completa, cómo su salud y su bienestar pueden verse afectados por estos contaminantes.^{1,2} Por eso, el estudio de la interacción del cuerpo humano, la biodiversidad ambiental y los compuestos biogénicos, así como el análisis del papel central que desempeña la adaptación epigenética en la homeostasis inmunitaria, es de gran importancia para la comprensión de los mecanismos ambientales y fisiológicos asociados con la enfermedad alérgica.^{3,4}

Desde nuestra concepción hasta nuestra muerte estamos constantemente expuestos a diversos factores que constituyen nuestro entorno, como el cambio climático, la contaminación del aire, la pérdida de la biodiversidad, los cambios en los hábitos alimentarios y el microbioma; sin embargo, debido a la modernización, la urbanización y la globalización, estos factores ambientales pueden enriquecerse con los microplásticos, el humo de tabaco y la introducción de cada vez más productos químicos en la vida moderna sin que exista un adecuado entendimiento de sus potenciales efectos tóxicos y cómo mitigarlos y que, además, se han asociado en las últimas décadas con un aumento en la prevalencia y gravedad de las enfermedades alérgicas, entre ellas el asma.⁵

Estas diversas exposiciones inducen cambios epigenéticos que afectan la modulación de la respuesta inmune e incrementan la susceptibilidad a padecer enfermedades inflamatorias. Estas alteraciones epigenéticas se presentan durante el desarrollo embrionario y son responsables de la expresión o represión patológica de diferentes genes asociados con la respuesta inmunitaria.⁶ En este sentido, la calidad del ambiente, incluso antes de la concepción, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades alérgicas, por lo que reconocer y comprender el conjunto de factores a los que se expone determinado individuo, desde la preconcepción, es de vital importancia para desarrollar intervenciones preventivas.^{7,8}



Exposición prenatal a contaminantes ambientales

La exposición de los padres a diversos contaminantes y sustancias nocivas, incluso años antes de la concepción, pueden ser clave para el desarrollo del asma y de múltiples alteraciones de la función pulmonar de la prole. Particularmente en el caso del padre, se ha estudiado que el tabaquismo y el sobrepeso en la etapa prepuberal, así como antes de la concepción, están asociados con asma y sobrepeso postnatal en su descendencia.⁹ Por su parte, la exposición ocupacional de la madre a productos de limpieza de interiores y desinfectantes, desde antes de la concepción y durante el embarazo, se asocia con asma infantil y sibilancias en sus hijos,¹⁰ asimismo, la exposición gestacional a ftalatos se relaciona con disminución en la función pulmonar.¹¹

A lo largo de los últimos años, la evidencia epidemiológica ha demostrado que los contaminantes ambientales no sólo afectan a los pacientes con asma preexistente, sino que también pueden colaborar en su inicio.¹² Estudios recientes han demostrado acumulación de carbono negro en el lado fetal de la placenta, lo que sugiere que las partículas ambientales pueden ser transportadas al feto, lo que representa un mecanismo potencial que explica los efectos nocivos de la contaminación para la salud, no sólo desde los primeros años de vida, sino también en el periodo gestacional.¹³ La exposición tanto prenatal como postnatal a material particulado (PM_{2.5}) se asocia con el riesgo de presentar asma y/o sibilancias, en especial durante los estadios pseudoglandular (seis a 16 semanas) y canalicular (16 a 24 semanas) e, incluso, después del nacimiento y hasta los tres años de vida.¹⁴

Los componentes del humo del cigarro, entre los que se incluyen plomo, nicotina, cotinina, cianuro, cadmio, mercurio, monóxido de carbono (CO) e hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH), entre otros muchos, son potencialmente tóxicos para el feto en desarrollo. El CO reduce el suministro de oxígeno (O₂) al feto al unirse a la hemoglobina con una afinidad 200 veces mayor, lo que impide la liberación de este en las células y ocasiona hipoxia en el feto. La hipoxia crónica leve del tejido fetal puede persistir de cinco a seis horas después de que la madre termina de fumar. A nivel epigenético, se observa que la exposición al humo del tabaco durante el embarazo puede alterar la metilación del DNA y, por lo tanto, la expresión del RNA mensajero en el tejido placentario, provocando afectaciones en el desarrollo de las condiciones de salud en la descendencia.¹⁵

Los nanoplasticos también pueden afectar negativamente el desarrollo fetal. Al ser inhaladas por las embarazadas, estas partículas nanométricas son transportadas a través de las barreras de las células pulmonares a órganos secundarios, e incluso son capaces de atravesar la barrera placentaria; incluso se han observado nanopartículas de poliestireno en placenta, así como en hígado, pulmones, corazón, riñones y cerebro fetales, lo que sugiere la traslocación de nanopartículas del tejido pulmonar materno hasta el feto, principalmente durante la etapa final del embarazo.¹⁶

Exposición a contaminantes ambientales al inicio de la vida

La contaminación ambiental del aire es determinante para presentar asma en la niñez; sin embargo, la magnitud del efecto no se comparte por igual entre las poblaciones, regiones y entornos en donde las personas viven, trabajan y pasan su tiempo.¹⁷ Los niños con asma que viven en zonas urbanas experimentan una carga desproporcionadamente alta de la enfermedad, con un considerable incremento en la incidencia de síntomas, exacerbaciones, visitas a las unidades de emergencia e incluso hospitalizaciones. La exposición urbana a plagas, moho, endotoxinas y contaminación del aire interior/externo, sumada a las inequidades en los determinantes sociales de la salud, como el aumento de la pobreza, la mala calidad de

Tabla 1. Contaminantes comunes del aire, fuentes y efectos en la salud

Material particulado		
Contaminantes	Fuente	Efectos en la salud
PM	<p>Quema de combustible (vehículos de motor, embarcaciones marinas, aeronaves, calefacción doméstica, producción de energía, cualquier otra quema industrial – incineración de residuos, estufas/chimeneas de leña)</p> <p>Pólenes y bioaerosoles</p> <p>Transitar por caminos de terracería (principalmente partículas gruesas)</p> <p>Polvo arrastrado por el viento (principalmente partículas gruesas)</p> <p>Abrasión de la superficie de los neumáticos (principalmente partículas gruesas)</p> <p>Trabajo de construcción (principalmente partículas gruesas)</p> <p>Formación secundaria por reacciones químicas de partículas finas</p>	<p>PM₁₀: tráquea, bronquios, bronquiolos</p> <p>PM_{2.5}: alveolos</p> <p>PM_{0.1}: alveolos, tejido pulmonar, sangre</p> <p>Reduce la actividad mucociliar y de macrófagos alveolares. Irritación de las vías respiratorias superiores</p> <p>Estrés oxidativo e inflamación</p> <p>Remodelación pulmonar y sistémica</p> <p>Afección pulmonar obstructiva crónica, puede ser cancerígeno</p>
Material gaseoso		
Contaminantes	Fuente	Efectos en la salud
Ozono (O ₃)	No se emite directamente de recursos humanos; surge por reacciones químicas de compuestos orgánicos volátiles en la presencia atmosférica de luz solar	Tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos Oxidante fotoquímico muy irritante en exposición prolongada Lesión, inflamación e hiperreactividad
Dióxido de nitrógeno (NO ₂)	Estaciones generadoras de electricidad térmica Vehículos de motor de escape Otras fuentes de transporte (aviones, ferrocarril, barcos) Equipos de repavimentación de hielo Carretillas elevadoras de propano Estufas de gas Formación secundaria por reacciones químicas	Tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos Irritante Afecta mucosas, hiperreactividad, aumento de la susceptibilidad a infecciones
Dióxido de azufre (SO ₂)	Quema de combustibles que contienen azufre (diésel) Transporte (que quema fuel oil de desecho), Proceso de sinterización utilizado en la fundición de metales en polvo	Tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos Irritante Afecta mucosas, hiperreactividad y aumento de la susceptibilidad a infecciones
Monóxido de carbono (CO)	Vehículos de motor (especialmente durante las temporadas frías, estacionamientos, túneles vehiculares) Sistemas de calefacción domésticos (calentadores averiados o mal ventilados, estufas de leña, equipo de renovación de la superficie de hielo)	Alveolos, circulación Hipoxia celular Cefalea Asociado con muerte fetal
Material particulado y gaseoso		
Contaminantes	Fuente	Efectos en la salud
Tóxicos del aire (benceno, cloruro de vinilo, formaldehído, mercurio, arsénico)	Combustión de combustibles fósiles (vehículos de motor) Procesos industriales Productos/actividades de consumo (lavado en seco)	Aumenta la respuesta inmune adaptativa de los linfocitos T auxiliares tipo 2 (Th2) como en el asma e interrumpe la respuesta inmune antiviral. Aumentan los casos de cáncer de pulmón

Fuente: Goossens J et al., 2021.²³

la vivienda, el incremento en las tasas de obesidad y el tabaquismo, contribuyen en gran medida a la morbilidad del asma pediátrica.¹⁸

En un metaanálisis se estudió el efecto de PM_{2,5} en la función pulmonar pediátrica, demostrándose que ser de sexo masculino y tener un Índice de Masa Corporal (IMC) alto son los principales factores de riesgo para presentar alteraciones en la función pulmonar.¹⁹ Por otro lado, Korsiak y colaboradores observaron fuertes asociaciones entre la presencia de partículas finas en el aire libre y las hospitalizaciones de niños por asma, especialmente cuando las fuentes de PM_{2,5} presentaban altos contenidos en metales y gases oxidantes.²⁰ En cuanto a los niños con sibilancias, la exposición prolongada a PM₁₀ se asoció con inflamación eosinofílica, lo que sugiere que puede contribuir al desarrollo de asma y promover la remodelación de las vías respiratorias.²¹ Aunado a lo anterior, Milani y colaboradores también demostraron una asociación positiva entre los niveles de PM_{2,5}, PM₁₀ y la puntuación de gravedad por bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio.²²

Conclusión

Debido a que la contaminación ambiental puede causar muchos efectos inesperados y persistentes en la salud, especialmente en el desenvolvimiento del asma infantil, los profesionales de la salud deben recibir información adecuada y capacitación suficiente para establecer estrategias efectivas de mitigación y adaptación, con el objetivo de minimizar esos efectos en la salud de los niños.

Fuentes consultadas

- 1.- Pacheco SE. Catastrophic effects of climate change on children's health start before birth. *J Clin Invest*. 2020;130(2):562-564.
- 2.- Helldén D, Andersson C, Nilsson M et al. Climate change and child health: a scoping review and an expanded conceptual framework. *Lancet Planet Health*. 2021;5(3):e164-e175.
- 3.- Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J et al. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2021;76(12):3613-3626.
- 4.- Haahtela T. Biodiversity for resilience - What is needed for allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(5):e13779.
- 5.- Sozener ZC, Ozturk BO, Cerci P et al. Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*. 2022;77(5):1418-1449.
- 6.- Dotto Fiuza BS, Freitas Fonseca H, Millet Meirelles P et al. Understanding asthma and allergies by the lens of biodiversity and epigenetic changes. *Front Immunol*. 2021;12:623737.
- 7.- Mørkve Knudsen T, Rezwan FI, Jiang Y et al. Transgenerational and intergenerational epigenetic inheritance in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):765-772.
- 8.- Baiz N, Slama R, Béné MC et al. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:87.
- 9.- Svanes C, Johannessen A, Jacobsen Bertelsen R et al. Cohort profile: the multigeneration Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia (RHINESSA) cohort. *BMJ Open*. 2022;12(6):e059434.
- 10.- Tjalvin G, Svanes Ø, Inghand J et al. Maternal preconception occupational exposure to cleaning products and disinfectants and offspring asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):422-431.e5.
- 11.- Bosch de Basea M, Carsin AE, Abellan A et al. Gestational phthalate exposure and lung function during childhood: a prospective population-based study. *Environ Pollut*. 2022;312:119833.
- 12.- Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):10-19.
- 13.- Bové H, Bonghaerts E, Slenders E et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10(1):3866.
- 14.- Chen G, Zhou H, He G et al. Effect of early-life exposure to PM_{2,5} on childhood asthma/wheezing: a birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(6):e13822.
- 15.- Urrutia-Pereira M, Guidos-fogelbach G, Solé D. Climate changes, air pollution and allergic diseases in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98Suppl(suppl1):S47-S54.
- 16.- Fournier SB, D'Errico JN, Adler DS et al. Nopolystyrene translocation and fetal deposition after acute lung exposure during late-stage pregnancy. *Part Fibre Toxicol*. 2020;17(1):55.

- 17.- Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Moreira A. Environmental inequality: air pollution and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(6):e13818.
- 18.- Grant TL, Wood RA. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(5):e13784.
- 19.- Zhang W, Ma R, Wang Y et al. The relationship between particulate matter and lung function in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2022;309:119735.
- 20.- Korsiak J, Lavigne E, You H et al. Air pollution and pediatric respiratory hospitalizations: effect modification by particle constituents and oxidative potential. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1370-1378.
- 21.- Bonato M, Gallo E, Bazzan E et al. Air pollution relates to airway pathology in children with wheezing. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(12):2033-2040.
- 22.- Milani GP, Cafora M, Favero C et al. $PM_{2.5}$, PM_{10} and bronchiolitis severity: a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(10):e13853.
- 23.- Goossens J, Jonckheere AC, Dupont LJ, Bullens DMA. Air pollution and the airways: lessons from a century of human urbanization. *Atmosphere.* 2021;12(7):898.

Microbioma y nutrigenómica

Daniela Rivero Yeverino,
Chrystopherson Gengyny Caballero López,
Elisa Ortega Jordá Rodríguez

Microbiota de las vías aéreas y asma

El asma es una enfermedad sistémica inflamatoria de curso crónico que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, y se prevé que su prevalencia aumente hasta 400 millones para 2025.¹

A lo largo de la historia, el concepto de asma ha cambiado a medida que se ha reconocido su fenotipo clínico heterogéneo. A principios del siglo XX, el asma se consideraba como una enfermedad sencilla, pero conforme ha pasado el tiempo, la comprensión de su complejidad, aunque aún no es conocida por completo, y su evidente relación con factores genéticos, ambientales, infecciosos y nutricionales ha llevado a considerarla como un padecimiento que debe abordarse desde el punto de la medicina de precisión, incluyendo el análisis de microbiomas (**Tabla 1**), para un reconocimiento y diagnóstico más preciso que permita, finalmente, un tratamiento más efectivo.²

Se considera que los primeros dos mil días de vida, es decir, desde la concepción hasta los 5 años, mientras se establece la microbiota, es la etapa crítica para inculcar en los individuos los hábitos higiénicos y dietéticos que regirán su nutrición y, por tanto, también su salud, desarrollo y bienestar.³

Tabla 1. Glosario de términos

Término	Definición
Microbiota	Comunidad de microorganismos en un hábitat específico
Microbioma	Microbiota y su función en un hábitat específico
Diversidad	La gama de diferentes tipos de organismos y su abundancia relativa en un hábitat específico
Disbiosis	Desbalance del equilibrio microbiano en la microbiota normal

Fuente: elaboración de los autores.

Dada la enorme cantidad y diversidad de microorganismos que colonizan al cuerpo humano, su íntimo contacto con las células y sus múltiples influencias en el huésped, el microbioma humano ya no se considera inerte, sino como uno de los factores más importantes que interactúan en las enfermedades complejas o multifactoriales desde la infancia hasta la senectud.⁴

Las comunidades microbianas, principalmente de las vías respiratorias y gastrointestinales, son esenciales para el mantenimiento de la salud y varían dependiendo del estado fisiológico. Una microbiota adulta sana, que incluye bacterias, hongos, virus e incluso parásitos, es diversa, estable y resistente, lo que significa que es rica en especies y, por lo regular, es capaz de regresar a su estado anterior después de alguna perturbación.⁴

Por su parte, la composición de la microbiota del intestino humano va cambiando con la edad y sus alteraciones influyen en la salud o enfermedad del individuo, principalmente en condiciones metabólicas, neoplásicas, neurodegenerativas, inflamatorias y autoinmunes, mientras que, por ejemplo, la microbiota vaginal de mujeres sanas embarazadas es más estable que la de mujeres sanas no embarazadas, siendo las especies de *Lactobacillus* el componente principal en el primer grupo.⁵⁻⁷

El nacimiento marca el comienzo de la colonización de las comunidades microbianas. Se sabe que son muchos los factores externos que intervienen en la conformación de la microbiota en etapas tempranas de la vida. Entre los factores externos destacan la vía de nacimiento (vía vaginal o cesárea), la edad gestacional (relacionado con la madurez de las mucosas del feto), el tratamiento con antibióticos durante el embarazo y la infancia, la dieta materna, la alimentación del producto (lactancia o el consumo de fórmulas maternizadas) y la introducción de alimentos sólidos, que determinan aproximadamente el 91% de la microbiota intestinal, mientras que la genética del huésped sólo influye en cerca del 9%.⁷

Una microbiota intestinal normal desempeña un papel importante en la salud, incluida la adquisición de nutrientes, la regulación inmunológica, el neurodesarrollo y el comportamiento. El periodo de lactancia y la niñez son los más importantes para su formación y maduración. La microbiota intestinal de los bebés alcanzará una densidad similar a la de los adultos al primer año de vida, mientras que la diversidad microbiana se alcanzará entre los 2.5 y 3 años.⁸

Antes de que se construya una microbiota estable en los niños, existen tres etapas distintas: la etapa de desarrollo (3-14 meses), la de transición (15 a 30 meses) y la de estabilidad (31 meses).⁹ Las bacterias predominante durante la etapa de desarrollo son del género *Bifidobacterium*, derivado del consumo de oligosacáridos de la leche materna, aunque también existen bacterias de las familias *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae* y *Streptococcaceae*; los filos de las *Pseudomonadota* y *Bacteroidetes* cambian significativamente en la etapa de transición, que es cuando se establece la introducción complementaria de alimentos, y en la etapa de estabilidad la bacteria dominante es del filo *Firmicutes*. Los niños sanos tienen una microbiota rica en *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae*, mientras que en la de los adultos abundan *Bacteroides*.

En el asma, la disbiosis microbiana dentro de los pulmones y el intestino parece relacionarse con diversos factores como el estilo de vida, el medio ambiente y la inmunidad. El desequilibrio entre las cepas bacterianas simbióticas y las patológicas en los pulmones parece ser condicionante de una alteración del desarrollo y función del sistema inmune y causar respuestas inflamatorias inapropiadas, aunque todavía no queda claro si el desequilibrio del microbioma es causa o efecto de la enfermedad.¹⁰

Microbioma de las vías respiratorias

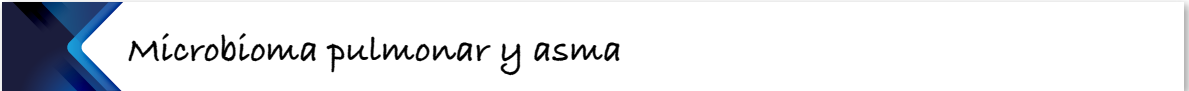
Durante mucho tiempo se pensó que el pulmón sano era estéril; sin embargo, los avances recientes en el campo de la biología molecular han permitido detectar bajos niveles de bacterias en la zona. Las bacterias pulmonares saludables reflejan, en gran medida, las comunidades presentes en el tracto respiratorio superior que ingresan a las vías inferiores a través de la microaspiración, donde su población se mantiene en equilibrio por la eliminación mecánica (dada por el movimiento ciliar) y la respuesta inmunitaria, aunque probablemente también intervenga una replicación bacteriana local limitada.¹¹

La densidad bacteriana es, en orden de magnitud, menor en el pulmón que en la vía respiratoria superior. Los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los más comunes en las vías respiratorias, mientras que *Prevotella*, *Streptococcus* y *Veillonella* son los géneros más comunes.¹² Aún se desconoce si existe una población bacteriana específica residente en la vía respiratoria y se considera que la naturaleza y la dinámica del microbioma pulmonar sano difiere de aquellos en sitios como el intestino, la piel y las cavidades vaginal y oral, que albergan comunidades microbianas robustas y autosuficientes.¹¹

Microbioma gastrointestinal

La microbiota intestinal es una compleja comunidad de microorganismos que viven en el tracto digestivo de humanos y animales, insectos incluidos. La microbiota intestinal humana es la que más cantidad de especies de microorganismos contiene, en comparación con otras partes del cuerpo. Se compone de más de 50 diferentes fila, que abarcan más de 1,500 especies. Los fila *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, seguidos por *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia* constituyen hasta el 90% del total de la población microbiana.^{13,14}

A la microbiota intestinal se le han atribuido diversas funciones en el cuerpo humano, incluida la protección contra patógenos mediante la colonización de las superficies mucosas y la creación de diferentes sustancias antimicrobianas, lo que potencia el sistema inmunológico¹⁵ y desempeña un papel vital en la digestión, producción y absorción de micronutrientes, control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, influyendo en la comunicación cerebro-intestino y afectando las funciones mentales y neurológicas del huésped.¹⁶



Microbioma pulmonar y asma

Las infecciones, el uso de antibióticos y el medio ambiente son variables relacionadas con la composición del microbioma pulmonar, así como con el inicio de la atopia y el asma en la infancia, por lo que su vínculo ha sido objeto de múltiples investigaciones.¹⁷

Las alteraciones en el microbioma pulmonar llevan a un mayor riesgo de exacerbación y alteración de la respuesta inmune mediante varios mecanismos, entre ellos la alteración en la permeabilidad del epitelio de las vías respiratorias, permitiendo la invasión de patógenos y muerte celular, volviendo al epitelio más susceptible a alérgenos como polen y ácaros del polvo, así como a sustancias tóxicas y contaminantes del medio ambiente.^{18,19}

Como ejemplo de la interacción de estos factores y la microbiota en padecimientos pulmonares, podemos citar a Bisgard y colaboradores, quienes encontraron que la colonización pulmonar de *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y/o *H. influenzae* en bebés de un mes de vida está asociada con la presencia de sibilancias persistentes, hospitalizaciones por sibilancias, eosinofilia, elevación de la IgE y, finalmente, diagnóstico de asma a la edad de 5 años.²⁰ Otro ejemplo es la infección pulmonar por *Mycoplasma pneumoniae*, que está relacionada con cambios estructurales y deterioro de la función pulmonar en el largo plazo, además, en individuos con predisposición atópica, esta bacteria puede inducir el desarrollo de asma a través de hiperreactividad bronquial, inflamación, expresión de mucina, remodelación por deposición de colágeno e inflamación eosinofílica. Finalmente, también se ha observado una fuerte asociación entre el asma infantil y las infecciones por rinovirus humano y virus sincitial respiratorio.²¹⁻²⁴

Diversos estudios demuestran que un microbioma rico en *Proteobacteria* y con menor cantidad de colonias *Gammaproteobacteria* (a las cuales pertenecen *Haemophilus* y *Moraxella*) se relaciona con mayor severidad del asma, obstrucción de la vía aérea y neutrofilia, así como un menor número de eosinófilos. Pruebas *in vitro* con *Moraxella catarrhalis* la evidenciaron como inductora de daño epitelial y de la expresión de IL-8 e IL-33.^{25,26} Algunos pacientes con asma severa presentan mayor prevalencia de *Actinobacteria*, lo que se correlaciona con puntuaciones altas en los cuestionarios de control del asma y los niveles de leucocitos y eosinófilos bronquiales en esputo, además, *Actinobacteria* influye en la expresión de la proteína de unión 11 a FK506 (FKBP11), un marcador de respuesta a esteroides (**Tabla 2**).^{27,28}

El vínculo entre la disbiosis fúngica y la severidad del asma también es conocido y ha motivado múltiples investigaciones; algunos pacientes con asma severa y/o no controlada presentan sensibilización a hongos, cuyos componentes proteicos como mananos, proteasas, quitina y β -glucanos se encuentran a menudo en el polvo doméstico u otros contaminantes alérgenos.²⁹ La disbiosis fúngica pulmonar se ha relacionado con el asma en varios estudios, entre ellos el de Goldman y colaboradores, en el que demostraron que los niños con asma severa presentan mayor abundancia de *Pneumocystis*.³⁰

Muchos aeroalérgenos pertenecen a familias de proteínas que interactúan directamente con constituyentes microbianos; por ejemplo, las lipocalinas se unen a quelantes de hierro microbianos afectando su virulencia.³¹ Los determinantes antigénicos del polen, como PR-10 del abedul, son componentes del sistema inmunitario innato de las plantas y pueden alterar la composición microbiana en las mucosas.³² En los granos de polen pueden observarse, mediante microscopía electrónica, células y grupos bacterianos o estructuras similares a biopelículas adheridas a la pared del polen, siendo los géneros más comúnmente encontrados *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, por lo que el polen tiene su propio microbioma y podría interferir con el humano, ocasionando la sensibilización alérgica y la inflamación pulmonar, promoviendo así el desarrollo de asma.³³⁻³⁵

Tabla 2. Microbiota pulmonar e intestinal y su asociación con asma

Población de estudio	Microorganismo	Asociación
	Microbiota de vías aéreas	
Niños con enfermedad respiratoria, microbioma nasofaríngeo	↑ <i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Haemophilus</i>	Riesgo de sibilancias a la edad de 5 años ⁴⁴
Preescolares con sibilancias graves, microbioma de vía aérea inferior	↑ <i>Moraxella catarrhalis</i>	Neutrofilia de las vías respiratorias ⁴⁵
Adultos asmáticos y sanos, cepillados bronquiales	↑ <i>Proteobacteria</i> , especialmente <i>Haemophilus</i>	Presente en individuos asmáticos ⁴⁶
Adultos con asma severa	↑ <i>Proteobacteria</i>	Mal pronóstico en ACQ, genes relacionados con Th17 ²⁸
Adultos con asma de difícil control, muestra de esputo	↑ <i>Moraxella catarrhalis</i> o un miembro de los géneros <i>Haemophilus</i> o <i>Streptococcus</i>	Asociado con peor FEV1 y mayores recuentos de neutrófilos en el esputo ²⁶
Adultos con asma y sanos, muestras de LBA	↑ <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Asociado con activación de TLR4, IL-8, inhibición de la vía relacionada con corticosteroides. ⁴⁷
Adultos con asma alérgica, atópicos sin asma y sanos, LBA	↑ <i>Haemophilus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Fusobacterium</i> y <i>Porphyromonas</i>	Riesgo de asma ⁴⁸
Microbiota intestinal		
Niños con asma y sanos, con muestras al mes, uno y siete años	<i>Clostridium difficile</i> al mes de vida	Riesgo de asma a los 6 y 7 años ⁴¹
Lactantes con atopía y sibilancias	↓ <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Rothia</i>	Riesgo de asma a los 3 años ³⁸
Preescolares con asma y sanos	↓ <i>Lachnospira</i> , ↑ <i>Clostridium neonatale</i>	Riesgo de asma ⁴⁹

ACQ: cuestionario de control de asma; LBA: lavado bronquio alveolar.

Fuente: elaborado con información de Green et al., 2014,²⁶ Huang et al., 2011,²⁸ Arrieta et al., 2015,³⁸ Van Nimwegen et al., 2011,⁴¹ Mei Teo et al., 2018,⁴⁴ Robinson et al., 2019,⁴⁵ Hilty et al., 2010,⁴⁶ Goleva et al., 2013,⁴⁷ Durak et al., 2017⁴⁸ y Stiemsma et al., 2016.⁴⁹

Eje intestino-pulmón y asma

La microbiota intestinal y la pulmonar están íntimamente relacionadas de manera bidireccional. Dos observaciones sustentan esta relación: primero, los pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas tienen una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares como el asma y, segundo, las alteraciones en el microbioma intestinal se asocian con el desarrollo de enfermedades alérgicas.³⁶ Algunas cohortes han mostrado que la reducción de la diversidad bacteriana en las heces obtenida a partir de muestras desde los 3 meses de vida se asocia con riesgo de asma desde entre los 3 y 7 años.³⁷⁻³⁹

Entre otros factores, la lactancia materna, en comparación con la alimentación con fórmula maternizada, influyó sustancialmente en el desarrollo diferencial del microbioma intestinal dentro de los primeros 6 años de vida.⁴⁰ Las heces de lactantes que recibieron leche materna suelen presentar menor abundancia de especies de la familia de *Clostridium difficile*, cuya sobrepoblación, especialmente a partir del mes de vida, se asocia con riesgo de presentar sibilancias y asma entre los 6 y los 7 años.⁴¹ Arrieta y colaboradores compararon la microbiota intestinal de 319 infantes y demostraron que la disbiosis microbiana intestinal transitoria durante los primeros 100 días de vida se comporta como un factor de riesgo de asma; esta disbiosis consistió en una disminución significativa de los géneros bacterianos *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia*, lo que demuestra el papel de estas especies bacterianas en la prevención del desarrollo del asma³⁸

La disbiosis fúngica intestinal también se ha relacionado con la inflamación alérgica; el crecimiento excesivo de *Candida parapsilosis* en el intestino murino después del tratamiento con antibióticos se ha relacionado con prostaglandina E2, en tanto que la polarización de los macrófagos pulmonares con el fenotipo M2.⁴²

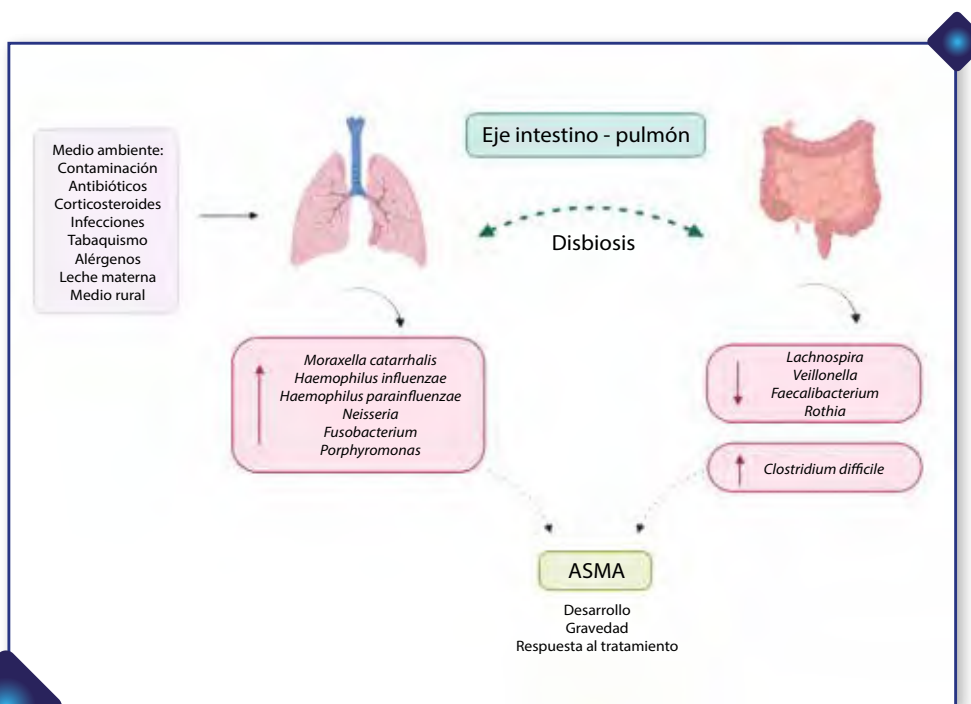


Figura 1. La microbiota intestinal y la pulmonar están íntimamente relacionadas de manera bidireccional.

Fuente: elaboración de los autores.

La importancia de la relación entre el microbioma y el asma se ha demostrado en la influencia sobre el desarrollo de la enfermedad en la infancia, en la severidad y en la respuesta al tratamiento, por lo que los avances en el estudio del microbioma en el asma ayudarán a optimizar el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad⁴³ (Figura 1).

Nutrigenómica

La nutrigenómica es el impacto de los nutrientes y sus compuestos bioactivos en la expresión de los genes y cómo reacciona el cuerpo a los alimentos, su área de estudio es el efecto de la dieta sobre la epigenética, transcriptómica, proteómica y metabolómica de alto rendimiento. La conformación genética influye en la respuesta fenotípica a la dieta, por lo que cada individuo puede presentar una respuesta diferente a los nutrientes.^{50,51}

La interacción de los alimentos con el microbioma resulta en la bioconversión bacteriana, en este microambiente pueden reconocerse diferentes fenotipos metabolizadores llamados metabotipos, dependientes de las características individuales para relacionarse con los alimentos. A partir de estos se obtienen los compuestos bioactivos y su impacto fisiológico en la salud.⁵¹⁻⁵³

El nexo entre los nutrientes, los biomarcadores genómicos, el entorno fisiológico y las interacciones huésped-microbioma conforman el gutoma humano (del inglés *Human Gutome*), el cual se concibe como un término unificador de las interacciones dinámicas y multidimensionales entre el microbioma y el tracto digestivo humano,⁵⁰ y tiene por objetivo la creación del perfil nutricional ómico del individuo con el fin de establecer estrategias alimentarias personalizadas y constituir una nutrición de precisión como herramienta complementaria en la prevención y el tratamiento de enfermedades.⁵¹

Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA, por sus siglas en inglés) omega 3 y omega 6 se les considera esenciales debido a que no pueden ser sintetizados por el organismo. Poseen características antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas y anticancerígenas.⁵⁴ A diferencia de la familia de los PUFA omega 6, la de los omega 3 han demostrado una mayor capacidad antiinflamatoria con actividad inmunológica puntual.

Dentro de la familia de los PUFA omega 3 se encuentra el ácido linolénico (ALA), el eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), considerado el más abundante. El ratio ideal de consumo de omega 6 vs. omega 3 es 2:6;⁵⁵ modificar esta proporción mediante dieta o suplementación puede ser una estrategia efectiva para reducir asma, alergia y autoinmunidad.⁵⁶

Los moduladores intracelulares de las reacciones inflamatorias y el metabolismo de los lípidos a nivel celular son factores de transcripción que desempeñan un papel importante en la patogenia del asma, entre ellos la familia de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), principalmente PPAR- γ . También se involucran en la homeostasis pulmonar y la modulación del proceso inflamatorio, influyendo sobre genes relacionados con las vías de activación de las células dendríticas, la regulación de eosinófilos, la polarización de los linfocitos T hacia Th2, la producción de óxido nítrico sintetasa inducible y la inhibición de otros factores de transcripción con actividad proinflamatoria como NF- κ B y AP-1.⁵⁷⁻⁵⁹



Las enzimas involucradas en la síntesis y el metabolismo de los PUFA se identifican como desaturasas, codificadas por *FADS1* y *FADS2*, y las elongasas, codificadas por *ELOVL2*, *ELOVL4* y *ELOVL5* bacterianos; estos se encuentran implicados en la regulación y resolución de la inflamación, metilación del ADN, así como en la interacción de los ácidos grasos endógenos y exógenos en enfermedades inflamatorias. La disminución de su actividad probablemente secundaria a variantes hipomorfas se ha relacionado con la progresión del asma.⁶⁰

Los avances en lipidómica han identificado la producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios y pro-resolutivos dentro del ciclo del ácido araquidónico conocidos como resolvinas, protectinas y maresinas, sintetizados a partir de EPA y DHA bajo la acción de la lipooxigenasa, ciclooxigenasa y citocromo P450, que actúan sobre células como eosinófilos, linfocitos, macrófagos y *natural killers* (NK) uniéndose a sus receptores específicos predominantemente en la fase efectora y resolutive de la respuesta inmune.^{61,62}

Un índice alto de omega 3 en pacientes asmáticos se ha asociado con la disminución en los biomarcadores sistémicos de inflamación, mejor manejo con dosis bajas de esteroides inhalados y, por tanto, un mejor control del asma.⁶³ En modelos murinos de asma, la ingesta de aceite de pescado (rico en omega 3 y 6) ha mostrado una regulación a la baja de los factores de transcripción GATA-3 y NT- κ B con una consecuente disminución de citocinas, modulación de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), decremento de la migración celular al tejido y disminución de factores de inflamación, lo que impacta en la producción de moco e infiltración de eosinófilos.⁶⁴

Se ha señalado que suplementar con dosis altas de aceite de pescado a mujeres embarazadas reduce el riesgo de presentar asma, sibilancias persistentes e infecciones respiratorias bajas en sus hijos,^{65,66} lo que puede deberse a que la ingesta de omega 3 durante el embarazo induce un incremento en la metilación de cg12517394, cg 24524396, cg11748354 y cg24524396, regulando la expresión de *FADS1*, *FADS2* y *ELOVL5*.⁶⁷

Fibra dietética y ácidos grasos de cadena corta

La fibra dietética es un carbohidrato componente de la pared celular de las plantas, constituido por polímeros de disacáridos o trisacáridos. Se encuentra en alimentos de origen vegetal y es resistente a las enzimas digestivas, por lo que alcanza a llegar intacto al intestino grueso. En su forma insoluble, los polímeros son fermentados por la microbiota, principalmente el filo *Firmicutes*, dando lugar a una mayor diversidad de microorganismos. También influyen sobre la expresión de genes de enzimas que actúan sobre los carbohidratos (CAZymes) y estimulan la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) butirato, propionato y acetato.⁶⁸⁻⁷⁰ Algunas especies de *Clostridium* pueden producir butirato. La inulina, los oligosacáridos resistentes (FOS y GOS) y el psyllium son recursos de fibra a partir de alimentos crudos con un comprobado impacto benéfico a la salud.⁶⁸

Se han dilucidado los efectos antiinflamatorios de los SCFA y la dieta alta en fibra que al actuar sobre receptores acoplados a proteína G (FFAR3, FFAR2, HCAR2) mantienen la homeostasis intestinal, activan a las células T reguladoras, modulan a las células dendríticas, la producción de IgA y activan al inflammasoma NRLP3 que produce IL-18, manteniendo la integridad del epitelio.

Los SCFA forman una poderosa red entre la dieta, el microbioma y la inflamación alérgica, de tal modo, que el butirato se considera un tratamiento antialérgico para el asma al suprimir la secreción de citocinas proinflamatorias y la expresión de la proteína de unión a GATA 3 en las células linfoides innatas tipo 2 pulmonares (ILC2) (**Tabla 3**).

Saeed y colaboradores señalan que una dieta alta en fibra disminuye la probabilidad de presentar asma,⁷¹ lo que concuerda con experimentos en los que la suplementación de inulina más pre- y probióticos en

Tabla 3. Mecanismos inmunológicos de los ácidos grasos de cadena corta

Butirato	Acetato	Propionato
<p>Disminuye la migración y supervivencia de los eosinófilos de manera independiente de GRP⁴³ a través de un mecanismo de acetilación de histonas⁸⁶</p> <p>Suprime la secreción de citocinas proinflamatorias y la expresión de la proteína de unión a GATA3 en las ILC2 pulmonares, por lo que se considera un tratamiento antialérgico para el asma</p> <p>Expresa el factor de transcripción <i>FOXP3</i> mediante el aumento de la acetilación en el locus del gen <i>FOXP3</i></p> <p>Aumenta la expresión de VDR y tiene un efecto pro diferenciador de la 1,25-dihidroxivitamina D3</p> <p>Inhibe el factor de transcripción NF-κB, disminuyendo su potencias de transactivación en las células del epitelio pulmonar, suprimiendo genes inflamatorios</p>	<p>Suprime la transmisión genética de la enfermedad alérgica respiratoria al inhibir la HDAC9 que resulta en la transcripción de <i>FOXP3</i> incrementando el número y la función de las Treg</p> <p>Al estimular la transcripción de <i>FOXP3</i>, este se une al gen <i>NAPA</i> e inhibe la producción de péptido natriurético auricular, molécula asociada al asma.⁸⁷</p> <p>Altos niveles de ácido acético durante el embarazo se asocian con la reducción del riesgo de asma y sensibilización alérgica</p>	<p>Estimula la producción de Treg e IL-10</p> <p>Disminuye la producción de IL-6, óxido nítrico y TNF-α</p> <p>Suprime la activación del receptor NF-κB</p>

VDR: receptor de vitamina D; ILC2: células linfoides innatas tipo 2; HDAC9: histona deacetilasa 9; NAPA: subunidad catalítica de nitrato reductasa pulmonar fetal; Treg: células T reguladoras.

Fuente: elaborado con información de Dimitrov, 2011,⁵⁰ Marcum, 2020,⁵¹ Fraga et al., 2019,⁵² Bolca et al., 2013,⁵³ Hofer et al., 2022,⁵⁴ Peng et al., 2017,⁵⁵ Guan et al., 2021,⁷⁰ Wastyk et al., 2021,⁷¹ Halnes et al., 2017,⁷² Saeed et al., 2020,⁷³ Theiler et al., 2019,⁸⁶ y Alsharairi, 2020.⁸⁷

pacientes asmáticos disminuyó los niveles de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), niveles de IL-8 y marcadores inflamatorios en esputo, mejorando el control y la autopercepción de la severidad de la enfermedad por el paciente.^{70,72} Andrianasolo y colaboradores demostraron que la alta ingesta de fibra en forma de cereales, frutas, semillas y legumbres es inversamente proporcional al control del asma y la presencia de síntomas, lo que concuerda con la propuesta de que una dieta baja en fibra se asocia con deterioro de la función pulmonar y aumento de la inflamación en las vías aéreas.⁷³

Vitamina D

La vitamina D actúa como una hormona inmunomoduladora, cuya forma activa 1,25-dihidroxitamina D3 (25(OH)D, también llamada calcitriol) actúa sobre las células del sistema inmune innato y adaptativo al unirse a su receptor (VDR) y posee propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y antivirales; al modular la respuesta inmunológica puede influir en el desarrollo del asma (**Tabla 4**). La occidentalización de la alimentación y los cambios en el estilo de vida, así como una menor exposición solar, han ocasionado que actualmente la deficiencia de vitamina D se considere un problema de salud pública.⁷⁴ Los niveles bajos de colecalciferol se han correlacionado con aumento en la prevalencia, exacerbaciones, hospitalizaciones y disminución de la función pulmonar en los niños.

Tabla 4. Mecanismos inmunológicos de la vitamina D

Vitamina D
Inhibe las funciones de IL-33 mediante la producción de SSTA2.
Regula los niveles de radicales libres por efectos inmunológicos y la expresión de antioxidantes en las mitocondrias.
Asociación positiva entre el polimorfismo homocigótico CDX2 del VDR, la presencia de asma y niveles más bajos de FEV1.
Disminuye la expresión del MHCII y moléculas coestimuladoras.
Suprime la expresión de TLR en los monocitos e inhibe la producción de IL2, IL-6 e IL-17.
Aumenta la expresión del factor FOXP3 y el antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA4) con la subsecuente producción de células Treg.
Inhibe la activación de las células B y su diferenciación en células plasmáticas.

VDR: receptor de vitamina D; MCHII: complejo mayor de histocompatibilidad II; TLR: receptores tipo Toll; Treg: células T reguladoras; CTLA4: antígeno citotóxico de linfocitos T.

Fuente: elaborado con información de Rivero Yeverino et al., 2022,⁷⁶ Kilic et al., 2019,⁷⁷ Alcántara et al., 2020,⁷⁸ Wang et al., 2019,⁷⁹ Jaura et al., 2020,⁸⁰ Funez et al., 2019⁸¹ y Silva Santos et al., 2018.⁸⁸

El genotipo (CC) de la variante rs731236 (TaqI) y el genotipo (CA) de rs7975232 (ApaI) de VDR se encuentran asociados con el asma,⁷⁵ mientras que sus variantes rs2189480 (alelo A) y rs4328262 (alelo G) se asocian con la severidad de la enfermedad.⁷⁶

La suplementación de vitamina D en individuos con asma ha sido objeto de estudio al considerarse un potencial coadyuvante en el tratamiento de esta enfermedad. Aunque se ha mostrado mejoría en la función

pulmonar, aumento del puntaje en el ACT, disminución de exacerbaciones y corrección de células T reguladoras disfuncionales (CRTH2+Treg) al suplementar con vitamina D a pacientes con niveles bajos de 25(OH) D de diferentes grupos etarios, esta asociación no es aún del todo clara.⁷⁷⁻⁷⁹

Antioxidantes

Los polifenoles, carotenoides, antocianidinas y vitaminas C y E poseen importantes funciones antioxidantes, tienen la facultad de eliminar directamente a los radicales libres producidos por el estrés oxidativo, que son capaces de ocasionar daño al ADN, las proteínas estructurales y disminuir la diversidad de la microbiota. También promueven la función de las proteínas redox, (superóxido dismutasa, glutatión oxidasa, hemo oxigenasas y la tioredonina). Estos fitoquímicos también son moduladores del microbioma; las antocianinas se asocian con incremento de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* spp., mientras que los flavonoides del cacao, al aumentar la producción de butirato, fomentan la población de bifidobacterias, lactobacilos fecales y disminuyen marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR).⁸⁰

Dentro del grupo de flavonoides, la quercetina se ha distinguido por sus funciones inmunomoduladoras y antialérgicas; en asma se ha evidenciado que inhibe la expresión del gen *MUC5AC* a partir de la elastasa de los neutrófilos, evitando la disfunción ciliar y la hipersecreción de moco. De igual manera, suprime al factor de transcripción GATA-3 disminuyendo la producción IL-4 y estimula al factor de transcripción T-bet y la liberación de IFN- γ restaurando el equilibrio Th1/Th2. Por su parte, el resveratrol es un inhibidor indirecto del gen SIRT1, que participa en la reparación del ADN y el ciclo celular. En el asma cursa con un rol protector y su administración conjunta con budesonida inhalada ha ocasionado disminución de IL-4 y eosinófilos séricos, traducándose en reducción de la severidad de la enfermedad y mejoría en el puntaje de calidad de vida (QoL).⁸¹⁻⁸⁴

Se ha sugerido que una dieta baja en antioxidantes puede activar la respuesta inmune innata relacionada con el desarrollo del asma neutrofílica mediante una regulación positiva de los genes *TLR2*, *IL1R2*, *CD93*, *IRAK2*, *IRAK3*, *MMP25* y *CDP* y una regulación negativa de *GSTA1*, *GSTA2*, *SLPI* y *SERPINB3*.^{82,83,85}

Conclusiones

La estrecha relación entre la diversidad y la cantidad de colonias del microbioma intestinales y pulmonares, la nutrición y las características genéticas del individuo representan una importante área de oportunidad para la identificación temprana del riesgo de asma, asesoramiento personalizado sobre nutrición y estilo de vida, así como creación de estrategias preventivas y terapéuticas que nos permitan remodelar o revertir la disfunción del sistema inmunológico que lleva al desarrollo de esta enfermedad.

Fuentes consultadas

- 1.- Christiansen S, Zuraw BL. Treatment of hypertension in patients with asthma. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1046-1057.
- 2.- Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(5):394-401.
- 3.- Love P, Laws R, Adam M et al. A call for joined-up action to promote nutrition across the first 2000 days of life using a food systems approach. *Public Health Res Pract*. 2022;32(3):32332226.
- 4.- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-232.

- 
- 5.- Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. Correction: the composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):10.
 - 6.- Odamaki T, Kato K, Sugahara H et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90.
 - 7.- Kalbermatter C, Fernández Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022.
 - 8.- Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):13-22.
 - 9.- Stewart CJ, Ajami N, O'Brien JL et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583-588.
 - 10.- Barcik W, Untersmayr E, Pali-Schöll I et al. Influence of microbiome and diet on immune responses in food allergy models. *Drug Discov Today Dis Models*. 2015;17-18:71-80.
 - 11.- Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise. *J Clin Invest*. 2021;131(15):e150437.
 - 12.- Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *ASM J*. 2017;8(1):e02287-16.
 - 13.- Jethwani P, Grover K. Gut microbiota in health and diseases – A review. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2019;8(8):1586-1599.
 - 14.- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7:e7502.
 - 15.- Mills S, Stanton C, Lane JA et al. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019;11(4):923.
 - 16.- Zheng P, Zeng B, Liu M et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv*. 2019;5:eaa08317.
 - 17.- Carr TF, Alkatib R, Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40(1):87-96.
 - 18.- Bossios A, Psarras S, Gourgiotis D et al. Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2005;6(1):114.
 - 19.- Préfontaine D, Hamid Q. Airway epithelial cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1475-1478.
 - 20.- Bisgaard H, Northman Hermansen M, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487-1495.
 - 21.- Yano T, Ichikawa Y, Komatsu S, Arai S, Oizumi K. Association of *Mycoplasma pneumoniae* antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1348-1353.
 - 22.- Chu HW, Honour JM, Rawlinson CA et al. Effects of respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection on allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and lung inflammation in mice. *Infect Immun*. 2003;71(3):1520-1526.
 - 23.- Hao Y, Kuang Z, Jing J et al. *Mycoplasma pneumoniae* modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXO2 signaling to induce overexpression of airway mucins. *Infect Immun*. 2014;82(12):5246-5255.
 - 24.- Chu HW, Rino JG, Wexler RB et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection increases airway collagen deposition in a murine model of allergic airway inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(1):L125-33.
 - 25.- Taylor SL, Leong LEX, Choo JM et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Immunol*. 2018;141(1):94-103.e15.
 - 26.- Green BJ, Wiriyachaiyorn S, Grainge C et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One*. 2014;9(6):e100645.
 - 27.- Huang YJ, Nariya S, Harris JM et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):874-884.
 - 28.- Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):372-381.e1-3.
 - 29.- Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241-255.
 - 30.- Goldman DL, Chen Z, Shankar V et al. Lower airway microbiota and mycobacteria in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):808-811.e7.
 - 31.- Roth-Walter F, Pacios LF, Bianchini R, Jensen-Jarolim E. Linking iron-deficiency with allergy: role of molecular allergens and the microbiome. 2017;9(12):1676-1692.
 - 32.- Roth-Walter F, Gomez-Casado C, Pacios LF et al. Bet v 1 from birch pollen is a lipocalin-like protein acting as allergen only when devoid of iron by promoting Th2 lymphocytes. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17416-17421.
 - 33.- Ambika Manirajan B, Ratering S, Rusch V et al. Bacterial microbiota associated with flower pollen is influenced by pollination type and shows a high degree of diversity and species-specificity. *Environ Microbiol*. 2016;18(12):5161-5174.
 - 34.- Obersteiner A, Gilles S, Frank U et al. Pollen-associated microbiome correlates with pollution parameters and the allergenicity of pollen. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149545.
 - 35.- Oteros J, Bartusel E, Alessandrini F et al. *Artemisia* pollen is the main vector for airborne endotoxin. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):369-377.e5.
 - 36.- Tulic MK, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(4):519-528.
 - 37.- Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 2018;9(1):141.
 - 38.- Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra152.
 - 39.- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):842-850.
 - 40.- Sordillo JE, Zhou Y, McGeachie MJ et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):482-491.e14.
 - 41.- Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948-955.e1-3.
 - 42.- Noverr MC, Noggle RM, Towes GB, Huffnagle GB. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect Immun*. 2004;72(9):4996-5003.

- 43.- Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):75-93.
- 44.- Mei Teo S, Tang HHF, Mok D et al. Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease. *Cell Host Microbe.* 2018;24(3):341-352.e5.
- 45.- Robinson PFM, Pattaroni C, Cook J et al. Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1607-1610.e3.
- 46.- Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578.
- 47.- Goleva E, Jackson LP, Harris JK et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(10):1193-1201.
- 48.- Durack J, Lynch SV, Nariya S et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):63-75.
- 49.- Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(23):2199-2207.
- 50.- Dimitrov D. The human gutome: nutrigenomics of the host-microbiome interactions. *OMICS.* 2011;15(7-8):419-430.
- 51.- Marcum JA. Nutrigenetics/nutrigenomics, personalized nutrition, and precision healthcare. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(4):338-345.
- 52.- Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019;10(2):514-528.
- 53.- Bolca S, Van de Wiele T, Possemiers S. Gut metabolites govern health effects of dietary polyphenols. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(2):220-225.
- 54.- Hoefer CC, Hollon LK, Campbell JA. The role of the human gutome on chronic disease: a review of the microbiome and nutrigenomics. *Clin Lab Med.* 2022;42(4):627-643.
- 55.- Peng M, Biswas D. Short chain and polyunsaturated fatty acids in host gut health and foodborne bacterial pathogen inhibition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(18):3987-4002.
- 56.- Hoppenbrowers T, Cveji Hogervorst JH, Garssen J et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) in the prevention of food allergy. *Front Immunol.* 2019;10:1118.
- 57.- DiNicolantonio JJ, O'Keefe J. The importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing the risk of autoimmune diseases, asthma, and allergies. *Mo Med.* 2021;118(5):453-459.
- 58.- Nobs SP, Natali S, Pohlmeier L et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J Exp Med.* 2017;214(10):3015-3035.
- 59.- Kytikova OY, Perelman JM, Novgorodtseva TP et al. Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Res.* 2020;2020:8906968.
- 60.- Fazelian S, Moradi F, Agah S et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):160.
- 61.- Denisenko Y, Novgorodtseva T, Antonyuk M. The activity of fatty acids desaturases in mild and moderate asthma. *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl64):620.
- 62.- Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int.* 2015;64(1):27-34.
- 63.- Saika A, Nagatake T, Kunisawa J. Host- and microbe-dependent dietary lipid metabolism in the control of allergy, inflammation, and immunity. *Front Nutr.* 2019;6:36.
- 64.- Stoodley I, Garg M, Scott H et al. Higher Omega-3 Index is associated with better asthma control and lower medication dose: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2019;12(1):74.
- 65.- Lonzeiti Bargut TC, Teixeira Ferreira TP, Beltrame aleprane J et al. Fish oil has beneficial effects on allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in mice. *PLoS One.* 2013;8(9):e75059.
- 66.- Yang H, Xun P, He K. Fish and fish oil intake in relation to risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11):e80048.
- 67.- Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL et al. fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2530-2539.
- 68.- Wu S, Li C. Influence of maternal fish oil supplementation on the risk of asthma or wheeze in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr.* 2022;10:817110.
- 69.- Losol P, Rezwan FI, Patil VK et al. Effect of gestational oily fish intake on the risk of allergy in children may be influenced by FADS1/2, ELO-VL5 expression and DNA methylation. *Genes Nutr.* 2019;14:20.
- 70.- Guan ZW, Yu EZ, Feng Q. Soluble dietary fiber, one of the most important nutrients for the gut microbiota. *Molecules.* 2021;26(22):6802.
- 71.- Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell.* 2021;184(16):4137-4153.e14.
- 72.- Halmes I, Baines KJ, Berthon BS et al. Soluble fibre meal challenge reduces airway inflammation and expression of GPR43 and GPR41 in asthma. *Nutrients* 2017;9(1):57.
- 73.- Saeed MA, Gribben KC, Alam M et al. Association of Dietary Fiber on Asthma, Respiratory Symptoms, and Inflammation in the Adult National Health and Nutrition Examination Survey Population. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(9):1062-1068.
- 74.- Ulrike Brehm C, Ina Pfefferle P. Inulin, the gut microbiome, and the deeper breath of asthma patients - Novel pathways in asthma treatment. *EBioMedicine.* 2019;46:15-16.
- 75.- Andrianasolo RM, Hercberg S, Kesse-Guyot E et al. Association between dietary fibre intake and asthma (symptoms and control): results from the French national e-cohort NutriNet-Santé. *Br J Nutr.* 2019;122(9):1040-1051.
- 76.- Rivero-Yeverino D, López-García AI, Caballero-López CG et al. *Rev Alerg Mex.* 2022;69(Suppl1):s46-s54.
- 77.- Kilic M, Ecin S, Taskin E et al. The vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(2):63-69.
- 78.- Alcântara Galvão A, de Araújo Sena F, medeiros de Andrade belitardo EM et al. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020; 16:62.
- 79.- Wang M, Liu M, Wang C et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med.* 2019;150:85-94.
- 80.- Jaura J, Kelsberg G, Safraneck S. Does vitamin D supplementation reduce asthma exacerbations? *J Fam Pract.* 2020;69(4):E4-E6.



- 81.- Funez S, Volk B. Does vitamin D supplementation reduce the rate of asthma exacerbations requiring systemic steroids? Evidence-Based Practice. 2019;22(9):9-10.
- 82.- Oršoli N. Allergic inflammation: effect of propolis and its flavonoids. *Molecules*. 2022;27(19):6694.
- 83.- Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules*. 2016;21(5):623.
- 84.- Voynow JA, Young LR, Wang Y et al. Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory epithelial cells. *Am J Physiol*. 1999;276(5):L835-L843.
- 85.- Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*. 2019;11(5):946.
- 86.- Theiler A, Bärnthaler T, Platzer W et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):764-776.
- 87.- Alsharairi NA. The role of short-chain fatty acids in the interplay between a very low-calorie ketogenic diet and the infant gut microbiota and its therapeutic implications for reducing asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9580.
- 88.- Silva Santos HLB, de Souza y Silva S, de Paula E et al. Vitamin D receptor gene mutations and vitamin D serum levels in asthmatic children. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):268-274.

Virus y asma

Marylin Valentín Rostan,
Benjamín Zepeda Ortega,
María Isabel Rojo Gutiérrez

Introducción

El asma se asocia con hiperreactividad bronquial frente a una amplia variedad de estímulos, entre ellos las infecciones virales, con presencia de episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y tos productiva, relacionada con obstrucción reversible al flujo aéreo.¹

A lo largo de los últimos años se han realizado grandes avances en la determinación de los mecanismos potenciales del desarrollo del asma, que han llevado a identificar nuevas vías para intervenciones terapéuticas tempranas y eficaces.² Dichas evidencias científicas sugieren que los dos componentes esenciales del fenotipo asmático son la inflamación bronquial y el remodelado de la vía aérea, caracterizado este último por cambios estructurales que afectan la capa epitelial, la subepitelial, al músculo liso y a los vasos bronquiales,³ resultado de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales, entre los que se incluyen alérgenos inhalados o alimenticios, contaminantes ambientales y agentes infecciosos. Las infecciones virales representan hasta dos tercios de las exacerbaciones de asma en niños y más de la mitad en adultos.

Relación de las infecciones virales con presencia de sibilancias y asma

Diversas hipótesis pretenden explicar la relación de las infecciones víricas con la presencia persistente de sibilancias y asma.¹

1) *Respuesta inmune alterada frente a diferentes alérgenos.* Por sensibilización a estos o al inhibir la respuesta de tolerancia frente a aeroalérgenos. Se ha observado un

aumento de pacientes con antecedentes de bronquiolitis, que padecen asma y que presentan pruebas cutáneas positivas y anticuerpos IgE específicos, así como niveles elevados de IL-4 y disminuidos de IFN-g.

2) *Inducción de inflamación típica del asma alérgica.* Al interactuar el virus con linfocitos T (respuesta natural frente a la infección vírica con diferenciación del linfocitos Th0 a Th1), se libera IFN-g con propiedades antivíricas. Cuando hay infección por virus sincitial respiratorio (VSR) se produce una diferenciación a linfocitos Th2, característica de las reacciones alérgicas en detrimento de Th1, células epiteliales (en la infección vírica activa, los factores de transcripción nuclear Kb e IL-6 producen la liberación de numerosas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, así como la expresión de moléculas de adhesión); eosinófilos (induciendo eosinofilia variable que, en cierto modo, tiene valor predictivo de la persistencia de las sibilancias) y otras células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos. Durante la infección respiratoria de origen vírico se observa la presencia en secreciones respiratorias de mediadores (leucotrienos, especialmente LTC₄, histamina, prostaglandinas y triptasa), comprobándose correlación entre niveles de mediadores y de IgE específica.

3) *Potenciación de la inflamación alérgica.* Al favorecerse la hiperreactividad bronquial, se liberan mediadores por las diferentes células inflamatorias y de neuropéptidos a partir de fibras C sensibles, como la sustancia P (Figura 1).^{2,3}

Infecciones víricas y asma

Ciertos virus respiratorios como rinovirus (RV), VSR o metapneumovirus humano, así como el de la gripe desempeñan un papel importante en la enfermedad aguda por sibilancias y las exacerbaciones del asma

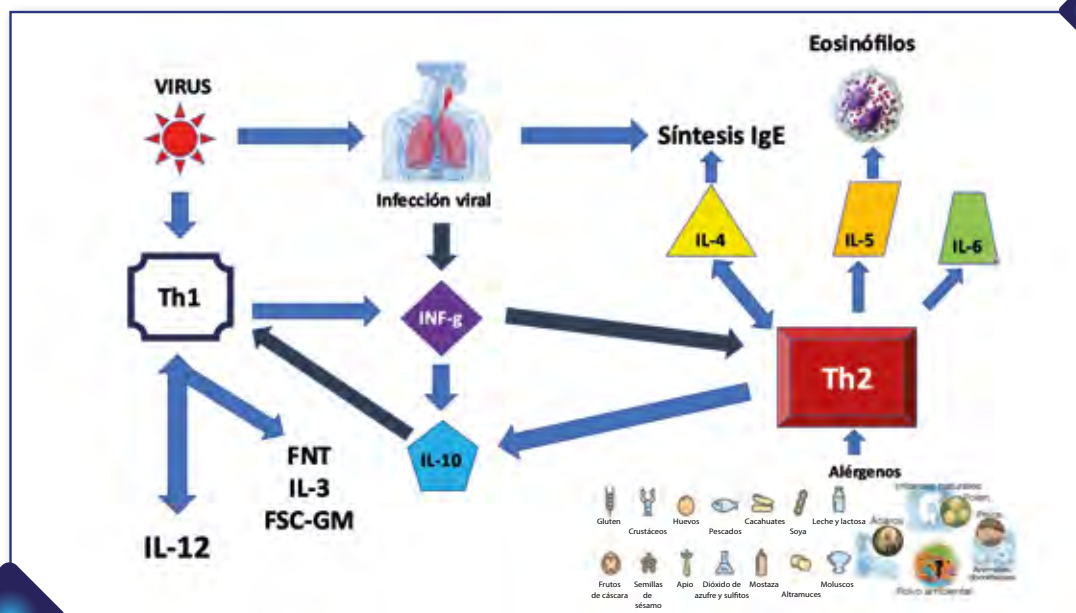


Figura 1. Respuesta inmune en infección viral.
Fuente: Elaboración del doctor Benjamín Zepeda Ortega.

en niños pequeños. No se ha investigado completamente si la infección por estos virus en el principio de la vida se asocia con sibilancias recurrentes y/o asma, aunque existen datos que sugieren que los niños con infección del tracto respiratorio inferior por metapneumovirus humano pueden tener una mayor probabilidad de sibilancias posteriores y recurrentes varios años después de la infección inicial.⁴

Las exacerbaciones agudas del asma son eventos comunes que resultan en una alta morbilidad y mortalidad y suponen una carga importante para los servicios de atención médica. Los desencadenantes más destacados son las infecciones respiratorias virales, en particular los RV, que han sido considerados agentes causantes de exacerbaciones naturales.⁵

Los RV son el principal agente etiológico del resfriado común, que en pacientes con asma inducen mayor inflamación de las vías respiratorias e incrementan la gravedad de los síntomas, en comparación con pacientes sin asma. Por lo general, la infección asociada es leve y autolimitada, pero también puede asociarse con bronquiolitis en lactantes, neumonía en inmunocomprometidos y exacerbación en pacientes con afecciones pulmonares como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁶

En el ámbito mundial, el VSR es la principal causa de bronquiolitis y neumonía en niños pequeños. La asociación entre enfermedad grave, presencia de sibilancias recurrentes y desarrollo de asma está bien establecida. Si bien aún no se ha demostrado un vínculo causal entre el VSR y las sibilancias/asma, la evidencia inmunológica sugiere un sesgo hacia una respuesta de tipo Th2, y la disminución de la inmunidad antiviral de IFN-g durante la infección por VSR, lo que sustenta la hiperreactividad de las vías respiratorias en un subconjunto de niños susceptibles después de la infección por VSR. La edad de la infección primaria por VSR, coinfección viral e influencias genéticas pueden actuar como modificadores del efecto.⁷

Las infecciones virales están estrechamente relacionadas con las enfermedades por sibilancias en niños de todas las edades. El VSR es el principal agente causante de la bronquiolitis, mientras que el RV se detecta más comúnmente en niños con sibilancias. La enfermedad respiratoria grave inducida por cualquiera de estos virus se asocia con el desarrollo posterior de asma, y el riesgo es mayor para los niños pequeños que presentan sibilancias con infecciones por RV.

Las enfermedades por sibilancias inducidas por el VSR durante la infancia influyen en la salud respiratoria durante los siguientes años. La bronquiolitis inducida por VSR puede dañar las vías respiratorias para promover su obstrucción y cuadros de sibilancias recurrentes. El RV causa probablemente menos daño estructural y, sin embargo, contribuye significativamente a las enfermedades por sibilancias en los niños pequeños y en el contexto del asma.

Para ambos virus, las interacciones entre los factores de virulencia, factores de riesgo personales (genéticos = antecedentes de atopia familiar) y las exposiciones ambientales (microbioma de las vías respiratorias y contaminación) promueven la presencia de episodios con sibilancias más graves y riesgo de progresión a asma. Además, la alergia es el principal factor de riesgo de enfermedades más frecuentes y graves.⁸

El RV también se destaca de otros factores virales debido a su gran diversidad (170 genotipos), replicación efectiva, tendencia a crear un entorno inflamatorio sesgado hacia Th2 y asociación con genes de riesgo específicos en personas predispuestas al desarrollo del asma (CDHR3). La disminución de las respuestas al interferón, la alteración de la barrera epitelial de las vías respiratorias, las exposiciones ambientales (microbioma sesgado) y las deficiencias nutricionales (bajos niveles de vitamina D) incrementan el riesgo de infecciones.

El VSR es el principal agente causante de la bronquiolitis, mientras que el RV comienza a dominar después del año de vida. La dificultad para respirar inducida por cualquiera de estos virus se asocia con el posterior desarrollo de asma, pero el riesgo es mayor para aquellos que sufren de sibilancias graves. El desarrollo del asma asociado con estos virus tiene

mecanismos únicos pero, en general, la infección viral aguda es un factor de riesgo para el asma atópica posterior.⁹

En respuesta a la replicación viral, las células epiteliales sanas producen factores antivirales que conducen a la eliminación viral. En vías respiratorias inflamadas crónicamente de pacientes con asma, la respuesta antiviral de las células epiteliales se encuentra alterada, causando inflamación sostenida y exacerbación de los síntomas (**Figura 2**).¹⁰

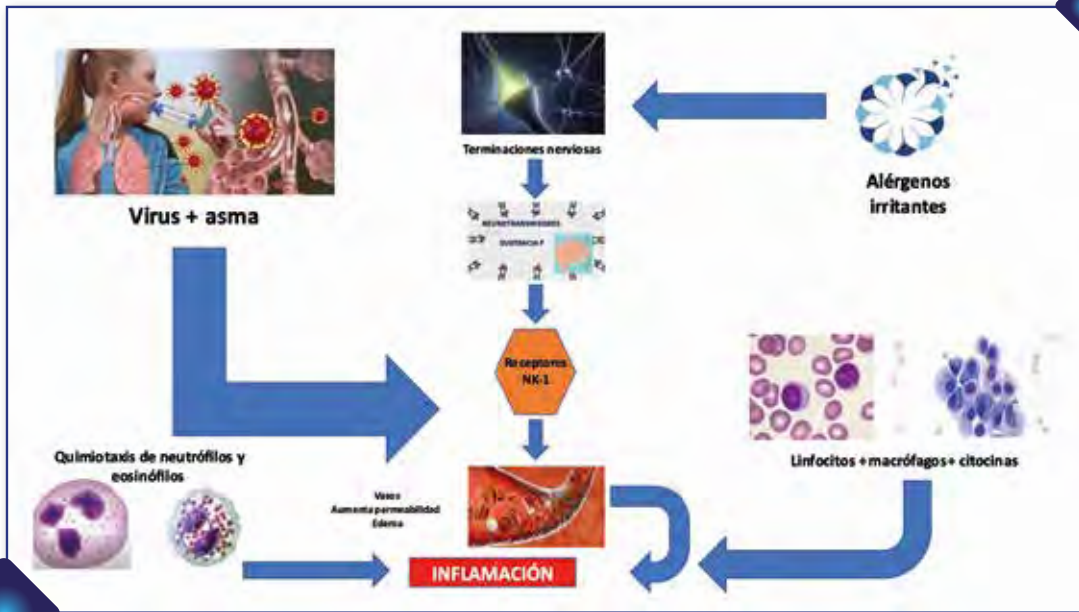


Figura 2. Mecanismos de producción de la reacción inflamatoria.
Fuente: elaboración del doctor Benjamín Zepeda Ortega.

Virus respiratorios como desencadenantes de exacerbaciones asmáticas

El papel de los virus respiratorios como desencadenantes de crisis asmáticas en adultos y niños se conoce desde hace más de tres décadas. En estudios iniciales, en los que el diagnóstico viral no estaba basado en métodos moleculares, se detectaba algún virus respiratorio en 10 a 25% de las crisis de asma.¹¹ En los últimos años, el empleo de técnicas basadas en la reacción de polimerasa en cadena (PCR) ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asociadas a virus es mucho mayor, llegando a 63% en la serie de Khetsuriani y colaboradores,¹² 80% en la serie de Johnston¹³ e, incluso, 95% en el estudio de Allander y colaboradores.¹⁴

Las infecciones por los distintos virus respiratorios son frecuentes y por lo general son bien toleradas por los sujetos sanos. En cambio, los pacientes con asma son más susceptibles a las infecciones de vías aéreas inferiores por virus respiratorios, se manifiestan con síntomas más graves y con hospitalizaciones más frecuentes, convirtiéndose en la causa principal de morbilidad relacionada con asma.¹⁵

Infección por SARS-CoV-2

Estudios a gran escala confirman hallazgos previos sobre una incidencia ligeramente mayor de covid-19 no grave en pacientes con asma. Sin embargo, no se dispone de conclusiones definitivas, ya que no se han tenido en cuenta muchos factores de sesgo.¹⁶ Conforme el mundo se enfrenta a la pandemia de la covid-19 debida a la infección por SARS-CoV-2 del síndrome respiratorio agudo grave, ha surgido la preocupación de que los pacientes con asma podrían tener un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y gravedad de la enfermedad. Sin embargo, parece que el asma no es un factor de riesgo independiente para ambos. Además, el asma no está sobrerrepresentada en pacientes hospitalizados con neumonía grave debido a la infección por SARS-CoV-2 y no hay un mayor riesgo de exacerbaciones de asma provocadas por este virus.

Cada vez hay más pruebas de que los fenotipos y las comorbilidades del asma son factores importantes para evaluar el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad. Los hallazgos sugieren que la inflamación Th2 puede reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad, en contraste con un mayor riesgo en pacientes con asma Th2 no alérgica.¹⁶

Existe una gran variabilidad en la prevalencia de asma entre pacientes con covid-19 en diferentes países. El asma no se asocia con una mayor gravedad de la covid-19 o un peor pronóstico y se ha descubierto que los pacientes con asma tienen un menor riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin asma. Yang y colaboradores concluyen que, en comparación con un periodo semejante antes de la pandemia de covid-19, el nivel de control del asma ha mejorado significativamente.¹⁷

El síndrome respiratorio agudo grave por SARS-CoV-2 afecta tanto a niños como a adultos, pero los datos epidemiológicos y clínicos demuestran que los niños tienen menos probabilidades de desarrollar una enfermedad grave o morir. Además, los niños con asma muestran manifestaciones de enfermedad menos graves en comparación con los adultos.¹⁸

Los pacientes atópicos tienen probabilidades significativamente más bajas de hospitalización por covid-19, y la atopía se asoció con una disminución de la duración de la hospitalización por covid-19. Esto puede estar relacionado con la reducción de los niveles de expresión de la enzima 2 de conversión de angiotensina en la atopía, correlacionada con la sensibilización alérgica.¹⁹

Otro endotipo importante que puede ser susceptible son las personas con asma, que también tienen un deterioro preexistente de IFN. Se ha postulado que el deterioro de la IFN es el factor principal que impulsa la gravedad de la enfermedad en covid-19. Un estudio de asociación en todo el genoma informó que la baja expresión de IFNAR2 se asoció con covid-19 grave.²⁰⁻²³

Conclusiones

Las infecciones virales y las enfermedades atópicas están estrechamente relacionadas y contribuyen entre sí. Las deficiencias fisiológicas y los mecanismos inmunitarios que subyacen a las enfermedades atópicas pueden resultar en una defensa subóptima contra múltiples virus y promover un entorno adecuado para su proliferación y difusión. Las infecciones virales, por otro lado, pueden inducir por se varios mecanismos inmunológicos involucrados en la inflamación alérgica capaces de promover el inicio o exacerbación de enfermedades atópicas. La mayoría de las exacerbaciones asmáticas se asocian con infecciones virales, las alteraciones en la respuesta inmune frente a las infecciones virales en sujetos genéticamente predispuestos son los principales factores implicados en la asociación virus-asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020; 36:118-127.
- 2.- Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430-1441.
- 3.- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22:789-815.
- 4.- Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(3):391-401.
- 5.- Padayachee Y, Faiez TS, Singanayagam A, Mallia P. Asthma and viruses: a focus on rhinoviruses and SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1648-1651.
- 6.- Ortega H, Nick D, Carter L. Rhinovirus and asthma: challenges and opportunities. *Rev Med Virol.* 2021;31(4): e2193.
- 7.- Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(10):1741-1746.
- 8.- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):895-906.
- 9.- Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61-74.
- 10.- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021;184(9):2521-2522.
- 11.- Pattermore PK, Johnston SL, Bardin BG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. *Epidemiology. Clin Exp Allergy.* 1992;22:325-336.
- 12.- Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314-21.
- 13.- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year children. *BMJ.* 1995;310(6989):1225-1229.
- 14.- Allander T, Jartti T, Gupta S et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):904-910.
- 15.- Jacoby DB. Virus-induced asthma attacks. *J Aerosol Med.* 2004;17(2):169-173.
- 16.- Eger K, Bel EH. Asthma and covid-19: do we finally have answers? *Eur Respir J.* 2021;57(3):2004451.
- 17.- Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and covid-19: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210152.
- 18.- Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in covid-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):693-701.
- 19.- Yang Z, Wang X, Wan XG et al. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):20-25.
- 20.- Chatziparasidis G, Kantar A. Covid-19 in children with asthma. *Lung.* 2021;199(1):7-12.
- 21.- Skevaki C, karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1295-1301.
- 22.- Urrutia-Pereira M, Chong-Neto HJ, Annesi Maesano I et al. Environmental contributions to the interactions of COVID-19 and asthma: A secondary publication and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100686.
- 23.- Novak N, Cabanillas B. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2. *Immunology.* 2020;161(2):83-93.


Relación del cáncer y el asma

María Isabel Rojo Gutiérrez,
Izchel Loyo Navarrete,
Carlos Chico Juárez

Introducción

El asma alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual el diámetro de los bronquios se encuentra disminuido debido a la infiltración y activación de distintas células proinflamatorias, impulsadas por linfocitos T de tipo 2 (Th2 o ILC2) productoras de interleucinas (IL) -4, -5 y -13. Las interleucinas desempeñan un papel importante en la cascada de la inflamación, debido a que generan un acúmulo de células como basófilos, eosinófilos y mastocitos principalmente en la pared de las vías aéreas respiratorias, además de una sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE).¹ En general, los fenotipos del asma se clasifican en Th2 y no Th2.

El asma alérgica está inducida por alérgenos ambientales como ácaros, polen y caspa de animales, entre otros, que desencadenan la respuesta de células Th2. Esta respuesta se acompaña de la producción de citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) que, a su vez, inducen la producción de moléculas como la IgE.² Existen otros fenotipos del asma de tipo no alérgica, cuyas manifestaciones suelen aparecer de forma tardía, sobre todo en mujeres jóvenes y principalmente en población obesa. La respuesta no Th2 se relaciona con tabaco y obesidad, mientras que las formas Th2 suelen relacionarse además de la alergia con pólipos nasales y rinosinusitis.



Tanto el asma alérgica como la no alérgica pueden tener diferencias significativas en su progresión o cronicidad debido a que, como ya se mencionó, la primera tiene su inicio en la niñez, cuando intervienen múltiples factores, entre ellos la genética, que puede desempeñar un papel importante; no así en el asma no alérgica, que inicia en edades más tardías.

En el asma grave, la remodelación de las vías respiratorias (la hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, metaplasia de células caliciformes y depósito exagerado de colágeno subepitelial) también puede contribuir a la patogenia de la enfermedad.

Relación entre cáncer y asma

En las últimas décadas, múltiples estudios han tratado de explicar la relación entre el asma y el desarrollo de cáncer; sin embargo, se han encontrado diversas controversias. Al realizar una revisión bibliográfica de los distintos estudios, surgen ciertas hipótesis o teorías que pueden apoyar o anular esta asociación, a continuación se mencionan algunas:

Hipótesis de la inflamación crónica o estimulación de antígenos. Sugiere que las condiciones inflamatorias asociadas con la enfermedad alérgica pueden promover el desarrollo del cáncer al inducir daño oxidativo. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), asociadas con la capacidad reducida de los mecanismos de defensa celular endógenos y/o el desequilibrio metabólico, es el principal contribuyente al estrés oxidativo. Un nivel anormal de ROS podría desencadenar vías de señalización de protooncogenes e inducir mutaciones.^{3,4}

Inmunovigilancia. En esta hipótesis se plantea que la alergia es consecuencia de la activación del sistema inmune, que busca reducir el daño y generar una respuesta temprana, evitando la progresión hacia el cáncer. Por otro lado, se ha observado que la IgE es una molécula estimuladora de células inmunes fuertes (macrófagos y basófilos) que promueve la expresión de su receptor y que en estudios recientes se ha observado una presencia significativa de IgE en tumores. Los anticuerpos IgE son bien conocidos por su papel en las enfermedades alérgicas y por su contribución a las respuestas inmunitarias antiparasitarias, además de que son efectores poderosos que pueden ser redirigidas para el tratamiento de tumores sólidos. Esto ha llevado al surgimiento de una nueva clase de anticuerpos IgE terapéuticos, además de los ya conocidos realizados con IgG.⁵

Respuesta de TH2 inadecuada. Esta hipótesis plantea que la respuesta en los pacientes con atopia no es la adecuada y que podrían conducir a carcinogénesis por dos vías. La primera es la vía clásica Th2, caracterizada por una respuesta de IgE que, sin embargo, se desvía hacia una respuesta tipo Th1 (incluida la producción de anticuerpos IgG1 y citocinas como IFN- γ , TNF- α e IL-12) y hacia la erradicación de alérgenos y antígenos no tumorales. La segunda vía, o ruta "alternativa", está dominada por la presencia de Th2 e IL-10, que promueve la producción de anticuerpos IgG4 con baja potencia y eliminación de tumores.^{6,7}

La histamina es una molécula liberada por los mastocitos y basófilos durante una respuesta alérgica y que desde hace algunos años se le ha atribuido un papel en la inflamación y el cáncer. La histamina puede contribuir como factor endógeno e influir en la interacción entre las células tumorales y los fibroblastos. Los antihistamínicos son medicamentos que se utilizan para tratar los síntomas de alergia, como la rinitis, conjuntivitis, urticaria y combinaciones, bloqueando la acción de la histamina en el cuerpo. Hay evidencia limitada que sugiere que los antihistamínicos pueden tener un papel en la prevención y el tratamiento del cáncer. Algunos estudios han encontrado que los antihistamínicos pueden reducir la inflamación y tener un efecto antineoplásico, mientras que otros estudios no han encontrado una relación clara.⁸⁻¹¹

Inflamación y cáncer

La relación entre la inflamación y el cáncer parece establecida; sin embargo, en el asma la inflamación no sólo se asocia con el fenómeno de hipersensibilidad tipo I en sí, sino con variables que pueden modificar la respuesta inflamatoria de personas con la enfermedad, entre ellas los factores ambientales (exposición a irritantes ambientales como humo de tabaco, polvo, ácaros del polvo, mascotas y bacterias), la alimentación (alimentos procesados, grasas saturadas y productos lácteos enteros), un estilo de vida sedentario, estrés y falta de sueño. Por supuesto, la predisposición genética y factores externos como las infecciones respiratorias (neumonía, resfriado común) también desempeñan un papel importante en la inflamación crónica de personas con asma.¹²

También se ha hablado de la relación de los esteroides inhalados como posible causa del aumento de enfermedades tumorales, principalmente de pulmón; sin embargo, en un estudio con más de un millón de pacientes se encontró que el uso de esteroides inhalados no se asoció con mayor riesgo de cáncer de pulmón, concluyendo que los esteroides inhalados pueden ser utilizados de manera segura en el tratamiento de enfermedades respiratorias como el asma.

La relación del asma y el cáncer aún es controvertida, pero en la actualidad es posible entender que los factores ambientales desempeñan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad y que este padecimiento puede desencadenar mecanismos del estrés oxidativo que aumentan el riesgo de cáncer, que pueden o no ser inhibidos mediante el manejo antiinflamatorio con lo que se reduce el riesgo; por lo tanto, resulta imperativo comprender mejor estas influencias ambientales para afirmar que existe relación entre estas enfermedades.¹³⁻¹⁵

Investigaciones recientes

En un estudio enfocado en el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1R), como potencial diana farmacológica para el asma alérgica y el cáncer pulmonar, se observó que los niveles séricos de IGF-1R estaban aumentados en los pulmones de los ratones con asma alérgica, además de su correlación con niveles elevados de IgE y eosinófilos circulantes. Por otro lado, la disminución en los niveles de IGF-1R redujo el crecimiento y la proliferación tumoral, así como la inflamación, y aumentó la apoptosis después del trasplante de pulmón.¹⁶

Conclusiones

La relación del asma y el cáncer es compleja debido a la diversidad de células y respuestas del sistema inmune, por lo que se necesita más investigación sobre el equilibrio de la interacción de estas enfermedades, ya que los elementos mencionados anteriormente tienen una doble capacidad de respuesta y puede ser diferente en los distintos tejidos y tipos de tumores estudiados.

Además de lo mencionado anteriormente, los factores ambientales desempeñan un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas como el asma, y podrían favorecer la inflamación crónica, el estrés oxidativo y, posiblemente, tener una relación más estrecha con el desarrollo de diferentes formas de cáncer.¹⁷

Fuentes consultadas

- 1.- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469-1485.
- 2.- Singh N, Baby D, Prasad Rajguru J et al. Inflammation and cancer. *Ann African Med*. 2019;18(3):121-126.
- 3.- Heikkilä K, Harris R, Lowe G et al. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):15-26
- 4.- Siemes C, Visser LE, Coebergh JWW et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5216-5222
- 5.- Chauhan J, McCraw AJ, Nakamura M et al. IgE antibodies against cancer: efficacy and safety. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(4):55.
- 6.- Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41.
- 7.- Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):24-39.
- 8.- Fritz K, Wagner P, Olsson H. Improved survival in several cancers with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine. *Transl Oncol*. 2021;14(4):101029.
- 9.- Go S, Lee DY, Choi WI, Jeong J. Association between use of antacid medications (proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists) and the incidence of lung cancer: A population-based cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(36):e30399.
- 10.- Verdoodt F, Dehlendorff C, Jäättelä M et al. Antihistamines and ovarian cancer survival: nationwide cohort study and in vitro cell viability assay. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(9):964-967.
- 11.- Aveyard P, Gao M, Lindson N et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):909-923.
- 12.- Wood LG, Shivappa N, Berthon BS et al. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):177-183.
- 13.- National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. 2020 Focused updates to the Asthma Management Guidelines. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health / National Heart, Lung and Blood Institute.
- 14.- National Heart, Lung and Blood Institute (NIH). Asma. Causas y desencadenantes. Tomado de < <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/asma/causas>>, consultado el 13 de febrero de 2023.
- 15.- Lorentz A, Bilotta S, Civelek M. Molecular links between allergy and cancer. *Trends Mol Med*. 2022;28(12):1070-1081.
- 16.- Alfaro Arnedo E. *IGF1R as a pharmacological target in allergic asthma and cancer-promoting factor in the lung tumor microenvironment*. Tesis doctoral. Universidad de La Rioja, España, 2022.
- 17.- Gergen PJ. Adult-onset asthma and cancer: causal or coincidental? *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):52-53.

Control ambiental en asma alérgica

Elías Medina Segura,
Guillermo Arturo Guidos Fogelbach

Introducción

El asma es una enfermedad respiratoria heterogénea, multifactorial y compleja, caracterizada clínicamente por síntomas recurrentes de sibilancias, tos, opresión torácica y disnea. La incidencia del asma en la población es de alrededor de 10% y su prevalencia sigue aumentando, especialmente en los países en desarrollo, por lo que el incremento de los costes del tratamiento genera mayor carga económica para los pacientes y las autoridades sanitarias. Además, existe evidencia sustancial que relaciona los síntomas y exacerbaciones a factores medioambientales, en especial los agentes inhalados como alérgenos, contaminantes y virus, que provocan ataques de asma.¹⁻²

Los ácaros del polvo, el polen de plantas anemófilas, el pelo, heces y fluidos de animales, al igual que los hongos ambientales son considerados aeroalérgenos. Su capacidad para activar el sistema inmune no sólo depende de su antigenicidad, sino de factores como el transporte, el depósito en las mucosas de la vía aérea de personas susceptibles y el tiempo de exposición.

Las estrategias específicas de control ambiental para disminuir dicha exposición dependen sobre todo del conocimiento de las fuentes de origen y las características subyacentes de la persona, posteriores a la exposición del agente asociado a la causa o la exacerbación de los síntomas respiratorios.¹⁻³

La primera fase en el tratamiento de un paciente alérgico es la profilaxis, encaminada a disminuir la concentración de alérgenos mediante sencillas medidas higiénicas, que incluyen la eliminación o el control de la fuente de alérgenos y las estrategias de mitigación, entre las que destacan el reducir la cantidad de alérgeno en el aire al sacudir en húmedo, lavar constantemente la ropa de cama, bañar a las mascotas, etcétera.³⁻⁴

Ácaros del polvo doméstico

Los ácaros del polvo son la principal causa de sensibilización en pacientes alérgicos. Las especies más comunes, y que pueden encontrarse en todo el mundo, son *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Euroglyphus maynei* y, particularmente en regiones tropicales, se ha descrito a *Blomia tropicalis*.

A lo largo de las últimas tres décadas se han identificado y caracterizado a nivel molecular muchos alérgenos importantes de estas especies. Alrededor de 30 proteínas producidas por *Dermatophagoides* spp. se han asociado con la sensibilización mediada por inmunoglobulina E (IgE) en pacientes alérgicos y con la desregularización de fenómenos inflamatorios mediados por quimiocinas, entre otras sustancias.

Los antígenos dominantes con actividad proteolítica de mayor relevancia son los alérgenos de los grupos 1 y 2. Entre los alérgenos del grupo 1 se encuentra Der p 1 de *D. pteronyssinus*, que pertenece a la familia de las cisteína proteasas. Se ha sugerido que esta actividad proteolítica está implicada en la patogenia de las alergias al aumentar la permeabilidad de las células epiteliales, además de escindir y/o interactuar con moléculas de la superficie celular e inhibidores intrínsecos de la proteasa, modulando la función de una variedad de células (basófilos, mastocitos, macrófagos alveolares y células epiteliales de las vías respiratorias, entre otros).

Las medidas para controlar los alérgenos de los ácaros del polvo son un enfoque razonable para mejorar el asma en los pacientes, aunque sigue siendo controvertido si las prácticas deben recomendarse a mayor escala. El método de control más efectivo es colocar fundas a prueba de alérgenos en el colchón y las almohadas.

Aspirado. Limpiar con aspiradoras que cuenten con trampas de agua o filtros eficientes reduce tanto la cantidad de polvo doméstico como la carga de exposición general, pero no cambia la concentración de alérgenos en el polvo.

Lavado. Lavar la ropa de cama, fundas, mantas y protectores al menos una vez a la semana en agua tibia o caliente (arriba de los 60 °C) y detergente en ciclos de al menos 6-8 minutos elimina a prácticamente todos los ácaros y desnaturaliza las proteínas alergénicas.

Secado. El secado prolongado bajo el sol o en secadora, e incluso la limpieza en seco (*dry clean*) son eficaces para destruir los ácaros, pero no eliminan la totalidad de los alérgenos presentes en los tejidos.

Medidas de segunda línea. Incluyen retirar tapetes, alfombras y muñecos de peluche o tela (o al menos envolverlos en bolsas de polipropileno) de los dormitorios y limpiar con vapor los pisos y los muebles.

Medidas con escasa o limitada evidencia. Entre las medidas que carecen de evidencia de que ayuden a disminuir significativamente la presencia de ácaros del polvo, se encuentran el reubicar el dormitorio y

el uso de acaricidas. La evidencia que rodea al uso de deshumidificadores es inconsistente, por lo que no debe recomendarse su implementación en general.⁵⁻⁹

Pólenes

El polen es el gameto masculino de las plantas y árboles, y se considera una importante causa de sensibilización alérgica en personas susceptibles y, a su vez, causal de exacerbación de síntomas en pacientes alérgicos al polen o polínicos.

Debido a la aeronavegabilidad del polen a través del aire, es extremadamente complicado evitar su exposición, por lo que es de suma importancia explicar al paciente sensible a estos cuáles son las medidas de control ambiental que debe seguir con el fin de disminuir su exposición a los pólenes:


- Los pacientes polínicos deben conocer a qué especie son sensibles y mantenerse informados de las concentraciones de polen en su región o en qué época del año hay más carga de ese polen para, durante esos periodos, procurar mantenerse en lugares cerrados o utilizar mascarillas adecuadas el mayor tiempo posible.
- Mantener las ventanillas del auto cerradas y, en la manera de lo posible, utilizar el aire acondicionado en modo de reciclado.
- En lo posible, evitar transportarse en motocicleta; en caso de hacerlo, utilizar mascarillas y casco con protección completa.
- El empleo de gafas o lentes, así como el uso cotidiano de mascarillas benefician a los pacientes sensibilizados a pólenes.
- Mantener cerradas las ventanas el mayor tiempo posible, y sólo abrirlas para ventilar el lugar cuando haya menos carga de polen en el ambiente.
- Evitar realizar actividades al aire libre, principalmente en días con viento, en ciudades con altos índices de humedad la calidad del aire y los niveles polínicos tienden a ser bajos.
- Los pacientes alérgicos presentarán más síntomas en aquellos lugares en donde los niveles polínicos de la especie causante de su sensibilización sean mayores, esto no limita o evita la exacerbación de los síntomas en otras áreas geográficas, debido a la aeronavegabilidad de los pólenes.¹⁰⁻¹³

Mascotas, otros animales e insectos

En este rubro, los alérgenos más importantes son los de mamíferos, en particular gatos, perros, roedores, caballos y vacas. Las principales proteínas alérgicas asociadas con alergia a animales son las albuminas, lipocalinas, uteroglobulinas, cistatinas y calicreínas; las que tienen mayor relevancia clínica y son, por lo tanto, las más estudiadas, son las de gato (*Felis domesticus*): Fel d 1, Fel d 2, Fel d 3, Fel d 4, Fel d 5, Fel d 6, Fel d 7 y Fel d 8, y perro (*Canis familiaris*) Can f 1, Can f 2, Can f 3, Can f 4, Can f 5 y Can f 6.

El medio más efectivo para reducir la exposición a las mascotas es sacar al animal del hogar; si no es posible evitar su presencia en la casa, entre las estrategias para limitar la exposición a sus alérgenos están el mantener al animal fuera del dormitorio y bañarlo regularmente de acuerdo con las recomendaciones veterinarias; sin embargo, estas medidas tienen un efecto limitado. Aspirar la casa presenta beneficios en la reducción de pelo y alérgenos, siempre y cuando se empleen aspiradoras con filtros de alta eficiencia.

Gato. El principal alérgeno de gato es Fel d 1, que se produce principalmente en glándulas sebáceas y se almacena en la piel y pelo, aunque también está presente en la saliva, el



líquido lacrimal y en las glándulas anales. Si se opta por sacar a la mascota del hogar, hay que considerar que los alérgenos pueden continuar presentes hasta seis meses después de que ya no está, por lo que no debe esperarse una mejoría inmediata.¹⁴⁻¹⁵

Perro. Los alérgenos principales son Can f 1 y Can f 2, localizados principalmente en saliva y pelo. Debido a su tamaño (menor a 20 micrones), pueden mantenerse suspendidos en el ambiente e incluso moverse con el aire hacia lugares circundantes, por lo que es posible encontrar alérgenos en sitios en donde no esté la mascota, o ser transportados en la ropa o el cabello de las personas y provocar síntomas en personas susceptibles. Se recomienda el uso de mascarillas cuando se esté en contacto con mascotas o sus dueños, que el perro no duerma dentro de la casa, o al menos no en el dormitorio, y bañarlo regularmente.^{14,16}

Roedores. La proteína de ratón Mus m 1 es una lipocalina de 16 a 19 kD asociada con el asma, que se excreta en grandes cantidades en la orina, pero también puede encontrarse en otros materiales biológicos como la saliva y las heces de los ratones. Además, se ha descrito un segundo alérgeno de ratón, Mus m 2, que se encuentra principalmente en el cabello y la caspa. Rat n 1 es el principal alérgeno de rata y tiene una alta homología con Mus m 1. Es una proteína de unión a feromonas de la familia de las lipocalinas que se excreta principalmente en la orina y su pequeño tamaño le permite ser transportada fácilmente por el aire. Ambas proteínas se asocian con sensibilización en pacientes alérgicos y, a su vez, como desencadenantes potenciales de síntomas de asma en pacientes susceptibles.

Cucarachas. Constituyen una de las fuentes de sensibilización y exacerbación de síntomas respiratorios en pacientes asmáticos más comunes, sobre todo en áreas urbanas. Las principales especies son *Periplaneta americana*, *Blattella germanica* y *Blatta orientalis*, en tanto que los alérgenos más comunes son Bla g 1 y Bla g 2. La exposición a niveles superiores de 1 µg de Bla g 1 se asocia con una mayor sensibilización a este insecto.

En el caso de las mascotas, la recomendación es evitar el contacto o, al menos, procurar que no entren a los dormitorios. Cuando se trate de plagas, se aconseja retirar fuentes de alimentación y evitar lugares que sirvan potencialmente de escondite o madriguera, así como la limpieza y desinfección del hogar, junto con el uso de insecticidas.¹⁷ Para las cucarachas, la medida de intervención más efectiva implica el control profesional de plagas, que reduce hasta en 90% la exposición.¹⁸

Hongos

Los hongos están ampliamente distribuidos en la naturaleza por lo que es muy difícil, si no imposible, evitarlos por completo. Sin embargo, existen ciertas medidas que pueden tomarse para reducir el contacto con ellos, dado que el crecimiento de los hongos se ve favorecido por la humedad elevada, la oscuridad y la acumulación de polvo y materiales orgánicos.

- En el exterior de las viviendas:
 - » Evitar que las personas sensibilizadas realicen limpieza de hojas o vegetación como ramas o raíces.
 - » Evitar que se acumulen hojas muertas, madera y recipientes que puedan humedecerse en la casa o sus alrededores.
- Eliminar de paredes, baños y superficies los hongos visibles, utilizar pinturas o lacas antihongos y limpiar periódicamente las superficies con productos antihongos.
- Limpiar con frecuencia (al menos una vez al mes) los baños, armarios, refrigerador, lavadora y espacios poco ventilados con productos antihongos.

- Evitar la presencia de plantas o macetas dentro de la casa o, al menos, en los dormitorios.
- Limitar la cantidad de frutas y verduras dentro de la casa o de las habitaciones.
- No tender ropa húmeda dentro de la casa o en lugares pobremente ventilados.
- Mantener la casa libre de basura, principalmente orgánica.
- En caso de tenerlos, limpiar frecuentemente los equipos de aire acondicionado.
- Usar deshumidificadores en espacios cerrados y pobremente ventilados.
- Si es posible, utilizar aspiradora en vez de escoba para quitar el polvo de las habitaciones.
- Si es posible, aspirar colchones, persianas y rincones que puedan acumular hongos o favorecer su desarrollo.¹⁹⁻²⁰

Humo de cigarro

El humo del cigarro posee más de cuatro mil sustancias, de las cuales por lo menos 100 son nocivas para la salud, entre estas se encuentran mutágenos, cancerígenos y gran cantidad de compuestos tóxicos o irritativos que afectan principalmente el sistema respiratorio. El daño perpetuado por parte del humo de tabaco hacia la vía aérea es el resultado de mecanismos como la liberación de mediadores proinflamatorios (interleucina 8, prostaglandina E2, lipopolisacáridos, leucotrieno B4, eotaxina 1, angiopoyetina 2) que a su vez generan aumento de la permeabilidad epitelial y daño oxidativo directo al epitelio bronquial.

En los últimos años se han implementado diferentes estrategias para mejorar la calidad del aire en los hogares donde suelen consumirse productos de tabaco, entre los que destacan la ventilación continua y el uso de purificadores de aire, entre otras; sin embargo, la reducción de las partículas no es suficiente para cumplir los estándares de calidad de aire, dado que no son efectivos al 100%. Por todo ello, se insiste en que debe implementarse una política de "hogar libre de humo", especialmente en los hogares de los pacientes con asma.²¹⁻²²

Fuentes consultadas

- 1.- Husain S, Zahedi FD, Mohamad S, Abdullah B. House dust mite-induced allergic rhinitis: is prevention an option? *Curr Treat Options Allergy*. 2019.
- 2.- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(S1):S2-S6.
- 3.- Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: principles of treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):396-402.
- 4.- Diette GB, McCormack MC, Hansel NN et al. Environmental issues in managing asthma. *Respir Care*. 2008;53(5):602-615.
- 5.- Matsui E, Abramson SL, Sandel MT et al. Indoor environmental control practices and asthma management. *Pediatrics*. 2016;138(5):e201262589.
- 6.- Zhang J, Chen J, Richardson JP et al. Targeting an initiator allergen provides durable and expansive protection against house dust mite allergy. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022;5(9):735-751.
- 7.- De Alba J, Raemdonck K, Dekkak A et al. House dust mite induces direct airway inflammation in vivo: implications for future disease therapy? *Eur Respir J*. 2010;35(6):1377-1387.
- 8.- Arduzzo LRF, Neffen H, Fernández-Caldas E et al. Intervención ambiental en las enfermedades respiratorias. *Medicina Buenos Aires*. 2019;79(2):123-136.
- 9.- Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD001563.
- 10.- Ravindra K, Goyal A, Mor S. Pollen allergy: Developing multi-sectorial strategies for its prevention and control in lower and middle-income countries. 2022; 242:113951.
- 11.- Smith M, Berger U, Behrendt, Bergmann KC. Pollen and pollinosis. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:228-233.
- 12.- Asher I, Baena-Cagnani C, Boner A et al. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;135(1):83-92.
- 13.- Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):15-18.
- 14.- Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018;73(6):1206-1222.



- 15.- Schoos AMM, Nwaru BI, Borres MP. Component-resolved diagnostics in pet allergy: Current perspectives and future directions. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1164-1173.
- 16.- Maciag MC, Phipatanakul W. Update on indoor allergens and their impact on pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(6):652-658.
- 17.- Matsui EC. Management of rodents exposure and allergy in the pediatric population. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(6).
- 18.- Eggleston PA. Cockroach allergy and urban asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:389-390.
- 19.- Lizaso MT, García BE, Gómez B et al. Tratamiento de la alergia a hongos. *Ann Sis San Navarra.* 2003;26(Suppl2):129-137.
- 20.- Portnoy JM, Jara D. Mold allergy revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(2):83-89.
- 21.- Medina-Páez JA, Chahín-Ojeda DO, Díaz-Serrano NT et al. Asma y tabaquismo, ¿una asociación bidireccional? *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2014;46(3):287-295.
- 22.- Makadia LD, Roper PJ, Andrews JO, Tingen MS. Tobacco use and smoke exposure in children: new trends, harm, and strategies to improve health outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(8):55.

Control terapéutico nutricional del asma

Guillermo Alejandro Montaudón Bressant,
María Isabel Rojo Gutiérrez

Introducción

En el ámbito mundial, el asma se ha convertido en un problema de salud pública de dimensiones épicas: el último Reporte Global de Asma refiere que es una de las enfermedades más comunes en la infancia y contabiliza, al menos, 339.4 millones de personas afectadas y alrededor de mil muertes diarias ocasionadas por este padecimiento, de las cuales una considerable cantidad podría haberse evitado.¹

Por su parte, desde hace varios años se conoce que la obesidad es una de las comorbilidades más relacionadas con el asma. Numerosos artículos, estudios y metaanálisis respaldan la estrecha relación entre ambas patologías. Algunos de ellos, incluso, relacionan la presencia de asma con un Índice Quetelet o Índice de Masa Corporal (IMC) correspondiente a obesidad (mayor o igual a 30 kg/m²); en tanto que otros reportes asocian al asma con la obesidad abdominal.²⁻⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó para 2005 alrededor de 1,600 millones de personas con sobrepeso y cerca de 400 millones con obesidad, estimando que, para 2015, habría 2,300 millones de adultos con sobrepeso y cerca de 700 millones con obesidad en todo el mundo.⁸

De acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud (NHANES, 2022), presentada por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, en 2020 la prevalencia de asma en ese país fue de 7.8%, que equivalía a más de 25 millones de personas afectadas de la población total, de las cuales más de cuatro millones eran niños (5.8% de la población menor de 18 años) y más de 21 millones de adultos (8.4% de la población mayor de 18 años) (Figura 1).⁹

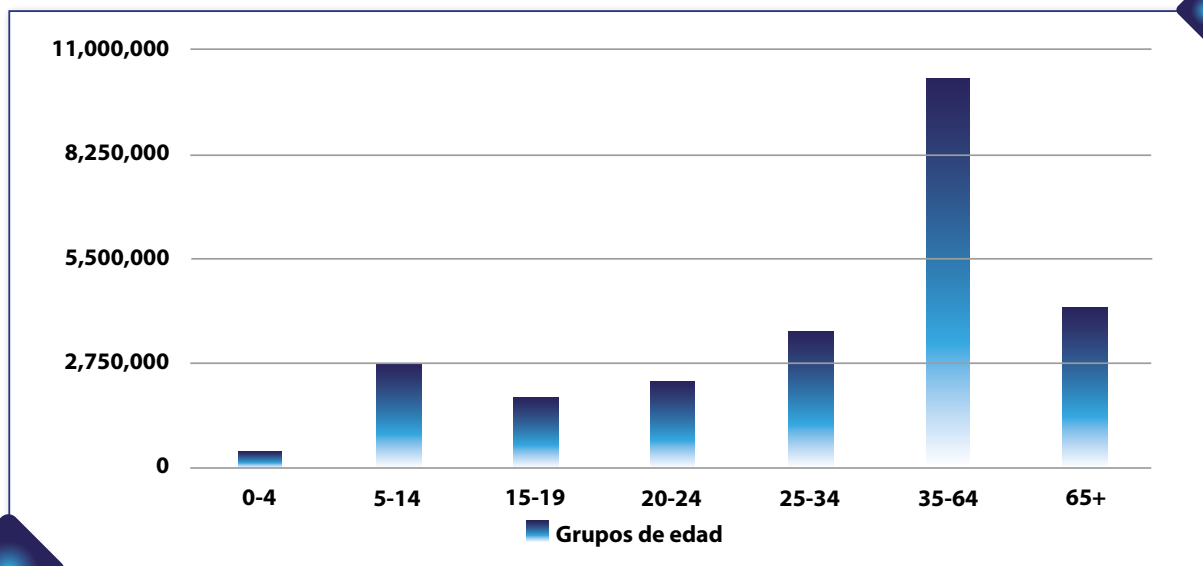


Figura 1. Gráfica de asma por grupos de edad.
Fuente: elaborado con información de CDC, 2022.⁹

Al analizar los datos sobre asma por género, destaca que en Estados Unidos existen alrededor de 16 millones de mujeres con asma, mientras que son 10 millones los hombres afectados por este padecimiento (Figura 2).

De acuerdo con reportes de prevalencia en adultos, entre 2017 y 2018 42.4% de la población estadounidense tenía obesidad; en tanto que los CDC indicaban que la obesidad severa en niños y adolescentes de 2 a 19 años alcanzaba 19.3%. En este análisis estadístico se observó una diferencia significativa de la prevalencia en grupos étnicos denominados como minorías, donde se presentaba con frecuencias similares entre afroamericanos (49.6%) e hispanos (44.8%), siendo menos frecuente en asiáticos (17.4%).^{10,11}

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2018 reportó 36.1% de adultos mayores de 20 años con obesidad y un IMC mayor o igual a 30; sin embargo, las cifras de obesidad abdominal (medida por cintura en mujeres de 80 cm o más y en hombres de 90 cm o más) alcanzó 81.6%.¹² En la Ensanut 2012 para sobrepeso y obesidad combinadas, la prevalencia por grupos de edad fue, para menores de 5 años, de 9.7%; de 5 a 11 años de 34.4%; de 12 a 19 años 35.8%.¹³

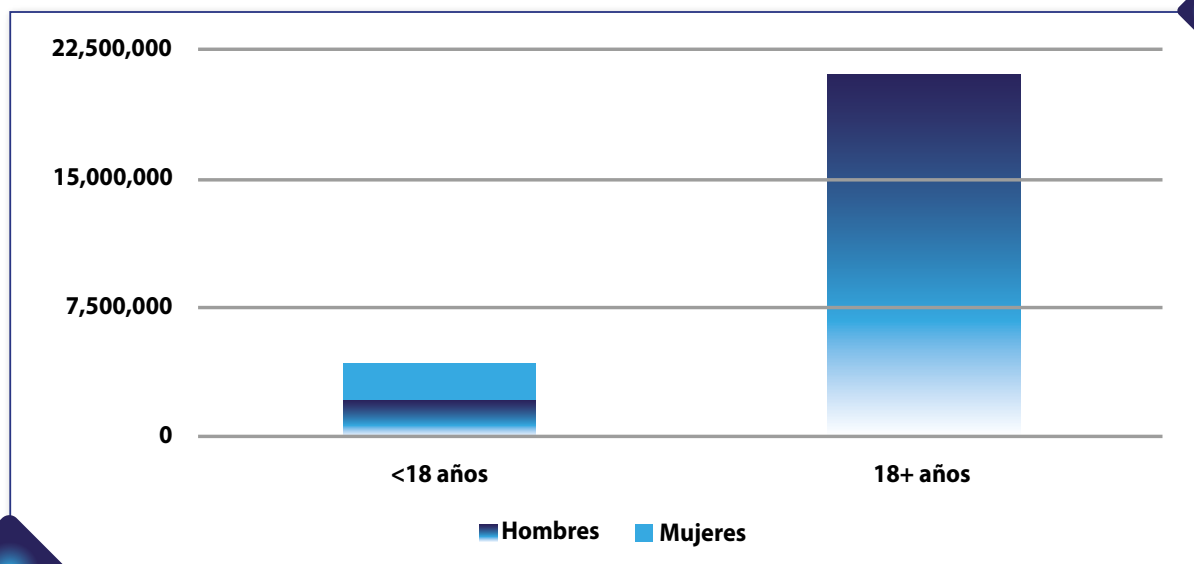


Figura 2. Cifras de asma por género en Estados Unidos.

Fuente: elaborado con información de CDC, 2022.⁹

Obesidad y asma

Como se mencionó en capítulos pasados, entre los factores identificados como de riesgo para padecer asma o agravar la enfermedad destacan el sobrepeso y la obesidad. La prevalencia de asma en individuos con IMC normal (entre 18.5 y 24.99) es mucho menor que en quienes presentan sobrepeso u obesidad. Los estudios han demostrado que en sujetos obesos, el tejido adiposo promueve la inflamación sistémica al producir adipocinas, sustancias que promueven la inflamación.

Las adipocinas desempeñan un papel decisivo en la inflamación y la resistencia a la insulina asociadas con la obesidad. Las más conocidas son las leptinas, que controlan el apetito; las adiponectinas, que son antiinflamatorias; las resistinas, que promueven la resistencia a la insulina y la inflamación; apelinas, visfatinas y omentinas, capaces de influir en el metabolismo de los lípidos y los glúcidos relacionándose con la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Otra función de los adipocitos es la secreción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucinas (IL) -6 y -10, entre otras. El desequilibrio entre las adipocinas pro y antiinflamatorias en el tejido adiposo da como resultado la resistencia a la insulina y el desarrollo del síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares; sin perder de vista que se activan vías de señalización involucradas en la patogénesis de la inflamación, lo que en pacientes con asma se convierte en un escenario perpetuador del fenómeno inflamatorio.^{14,15}

La adiponectina (AdipoQ) es secretada en el tejido adiposo, principalmente en mujeres, actúa mediante dos receptores: AdipoR1 en músculo y AdipoR2 en hígado, activando al receptor nuclear PPAR- α promoviendo disminución de oxidación de ácidos grasos, glucogenólisis

hepática con lo que se promueve una mayor sensibilización de la insulina. Cifras disminuidas de AdipQ se correlacionan con obesidad, aumento a la resistencia a la insulina y aterogénesis, resultando en el incremento de FNT- α , mayor cantidad de moléculas de adhesión y transformación de macrófagos en células espumosas, dando pie a la placa de aterosclerosis.¹⁵

Un estudio longitudinal mostró que niveles por debajo de 7mg/L de AdipQ son predictores de asma en mujeres.¹⁶ Se ha demostrado que la dieta mediterránea eleva los niveles de AdipQ; esta dieta está compuesta por carbohidratos de bajo índice glucémico (IG), cereales integrales, más grasas insaturadas y menos grasas saturadas, bajo consumo de carne roja y mayor consumo de fibra dietética (frutas y verduras), así como el uso de aceite de oliva, canola, girasol y soya, cuyo aporte beneficioso es la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) y monoinsaturados (AGM). En un estudio con 122 personas diabéticas se demostró que un consumo elevado de ácidos grasos saturados (AGS) disminuyen el conteo de adiponectina (AdipQ) mientras que consumos elevados de ácidos grasos insaturados (AGI) aumentan la AdipQ, al igual que el consumo de alimentos con bajo índice glucémico y fibra, sobre todo aquellos que contienen mayores niveles de antioxidantes.¹⁷ En otro estudio, perteneciente al mismo metaanálisis, se observó un aumento de 23% en la AdipQ de aquellos pacientes que consumieron 3 g de aceite de pescado durante dos meses. Consumir omega-3 en alimentos o suplementado también aumenta el conteo de AdipQ, debido muy probablemente a que los AGP y los AGM ayudan a disminuir la inflamación sistémica, además de mejorar el balance lipídico sanguíneo aumentando el conteo de HDL y LDL.¹⁷

Factores dietéticos en asma

El consumo de frutas y verduras puede reducir los síntomas de asma. En un metaanálisis se compararon los riesgos relativos en jóvenes y adultos con bajo consumo de frutas y verduras (FyV) contra los que tenían altos consumos y se asociaron con una reducción en el riesgo del desarrollo de asma, específicamente con el consumo de manzanas y naranjas una vez al día. En otro estudio transversal se observó la reducción de sibilancias y síntomas severos en aquellos pacientes que consumieron más de tres raciones de FyV al día, tanto en menores como en adolescentes.¹⁸

Por otro lado, varios estudios han relacionado el consumo de leche entera y sus derivados con reducción en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Un estudio con 678 niños comparó los cuartiles más altos de consumo de lácteos con los más bajos y relacionó de manera positiva la frecuencia de consumo de lácteos y la probabilidad de desarrollar asma.

Algunos investigadores han asociado el consumo de quesos bajos en grasa con asma diagnosticada por un especialista, mientras que otros han relacionado el consumo de queso ricota, en específico, con asma recurrente e hiperreactividad bronquial.

El efecto del consumo de leche en el FEV1 fue estudiado en dos investigaciones. La primera evaluó los efectos de 473 ml (16 onzas) de leche entera, descremada y agua en el FEV1 de pacientes con y sin asma, sin encontrar diferencias significativas; sin embargo, sí hubo un deterioro progresivo de la disfunción pulmonar de monóxido de carbono (CO) cuando se suministró leche entera en pacientes asmáticos. La segunda, un estudio aleatorizado doble ciego controlado, suministró a 25 pacientes con asma leve 10 g de leche entera de vaca en polvo, luego de no haber consumido leche o sus derivados durante cinco días. Los resultados inmediatos mostraron que el FEV1 disminuyó 3.3% y el FEV1/FVC se redujo 2.7% luego de media hora de consumir la leche, pero los valores regresaron a la normalidad siete horas después. Otro estudio sometió a niños con asma a una dieta libre de huevo y leche durante ocho semanas en 22 niños, encontrando una mejoría del FEV1 de 22%, mientras que los niños con dieta regular mostraron una mejoría de sólo 0.6%.

Estos hallazgos no aclaran la relación del asma y la leche pero se sugiere una revisión de la relación de las proteínas de la leche y sus lípidos como posibles causas.¹⁸

En la dieta mediterránea se aconseja consumir sobre todo verduras y frutas que contienen mayor cantidad de antioxidantes, identificadas con colores que van del amarillo al verde intenso y al rojo, pasando por azules muy oscuros; como pimientos, zanahorias, acelgas y espinacas, de preferencia crudos, y en el caso de frutas, todos los cítricos y los frutos rojos que contienen altos contenidos de betacarotenos, flavonoides y licopeno, entre otros.

En esta dieta son importantes las cantidades de ácidos grasos insaturados (AGI), principalmente los provenientes de pescados y otras fuentes de omega-3 y omega-6, como la mayoría de los frutos secos y los aceites vegetales (de girasol, maíz, cacahuete, soya, ajonjolí y oliva). Es importante evitar lo más posible las grasas saturadas y las grasas trans.

En un estudio se analizó la relación que hay entre altos consumos de AGI y los niveles de severidad del asma, sobre todo con omega-6, encontrando una relación inversa entre su consumo y la severidad del asma, sus beneficios aumentaron conforme fue incrementándose la ingesta de omega-6 por cada gramo. En otras publicaciones se ha referido que omega-6 y omega-3 modifican positivamente los síntomas severos y la reducción de la función pulmonar.^{18,19}

En otros estudios se ha encontrado que dietas con alto consumo de AGI y antioxidantes pueden ser un factor protector, dado que eleva los niveles de adiponectina (AdipQ). En un estudio con 122 personas diabéticas se demostró que el consumo elevado de ácidos grasos saturados disminuye el conteo de AdipQ, en cambio, la ingesta elevada de ácidos grasos insaturados la aumenta; por otra parte, en otro se observaron aumentos de hasta 23% en la AdipQ en aquellos pacientes que consumieron 3 g de aceite de pescado durante dos meses, en tanto que dos metaanálisis mostraron que consumir omega-3 en alimentos o suplementado también aumenta el conteo de AdipQ, lo que es un factor protector potencial contra el asma.¹⁹

Conclusiones

Asma y obesidad son una combinación fatal: las cifras de personas afectadas a nivel mundial son enormes y las defunciones por estas causas, aunque prevenibles, continúan ocurriendo. El desequilibrio y el exceso en el consumo de los alimentos lleva a las personas a aumentar de peso, lo que se relaciona directamente con la producción de moléculas proinflamatorias que desequilibran los procesos metabólicos relacionados a la insulina y a los lípidos, con efectos negativos de tipo inflamatorio en todas las edades principalmente en pacientes con otros padecimientos crónicos como el asma.

El consumo de grasas saturadas y grasas trans, un pobre consumo de verduras y frutas, así como una vida sedentaria son indicadores de severos problemas de salud en la población.

Una alimentación que incluya consumo de verduras, frutas, cereales integrales, ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, además de una vida activa, son la clave para frenar y revertir los síntomas generados por el asma.

Es evidente la relación entre el consumo de lácteos y los procesos de inflamación, así como la reducción de la capacidad pulmonar; sin embargo, se requieren más estudios a largo plazo que ayuden a evidenciar la relación entre los alimentos y la sintomatología del asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Deng X, Ma J, Yuan Y et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14(9):e12532.
- 2.- Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):685-693.
- 3.- Calcaterra V, Verduci E, Ghezzi M et al. Pediatric obesity-related asthma: the role of nutrition and nutrients in prevention and treatment. *Nutrients.* 2021;13(1):3708.
- 4.- Lezana Soya V, Navia Lezana V, Puchi Silva A. Obesidad infantil y asma bronquial. *Neumol Pediatr.* 2019;14(4):200-204.
- 5.- Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-1179.
- 6.- Sutherland ER, Goleva E, King TS et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One.* 2012;7(5):e36631.
- 7.- Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, López-Hernández JC et al. La obesidad en adultos está asociada con la gravedad del asma, pero no con el control del asma. *Rev Alerg Mex.* 2020;68(1):26-34.
- 8.- Puente Fernández C, Santillán Benitez JG, Domínguez García MV. Obesidad y sus implicaciones en el asma, alergias e hipersensibilidad alimentaria. *Rev Med Invest Universidad Autónoma del Estado de México.* 2018;6(1):22-32.
- 9.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Most recent national asthma data. 2022. Tomado de <https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm>, consultado el 17 de febrero de 2023.
- 10.- Restrepo BJ. Obesity prevalence among U.S. adults during the COVID-19 pandemic. *Am J Prev Med.* 2022;63(1):102-106.
- 11.- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 2020;360:1-8.
- 12.- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B et al. Obesidad en México, prevalencia y tendencia en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública de México.* 2020;62(6):682-692.
- 13.- Gutiérrez JP, Rivera J, Shamah T et al. (coords). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública, 2012:147-179.
- 14.- Gómez-Llorente MA, Martínez-Cañavate A, Martos JA, Gómez-Llorente C. Factores implicados en el desarrollo del asma asociada a la obesidad. *Nutr Clin Med.* 2018;12(1):14-22.
- 15.- Gutiérrez Ruiz J, Velázquez Paniagua M, Prieto Gómez B. El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Rev Endocrin Nutr.* 2011;19(4):154-162.
- 16.- Otelea MR, Arghir OC, Zugravu C, Rascu A. Adiponectin and asthma: knows, unknowns and controversies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8971.
- 17.- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180.
- 18.- Alwarith J, Kahleova H, Crosby L et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutr Rev.* 2020;78(11):928-938.
- 19.- Brigham EP, Woo H, McCormack M et al. Omega-3 and omega-6 intake modifies asthma severity and response to indoor air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(12):1478-1486.

Terapia de rescate en asma

Francisco Javier Cuevas Schacht,
Gabriel Gutiérrez Morales

Introducción

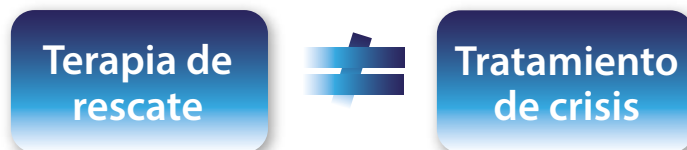
El asma es una entidad sindrómica de etiología multifactorial en la que la interacción entre el genoma del individuo y los factores ambientales a los que se expone determina los diferentes fenotipos y endotipos clínicos y la respuesta terapéutica individual. Desde el punto de vista fisiopatológico, la inflamación crónica y persistente del epitelio respiratorio ocasiona disfunción mucociliar con hipersecreción de moco, hiperreactividad bronquial por cambios en el tono del músculo liso bronquial y broncoespasmo reactivo, favoreciendo la obstrucción reversible al paso del aire durante la ventilación.

En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones clínicas incluyen síntomas o signos de presentación e intensidad variable, como tos espasmódica, sibilancia espiratoria, disnea, opresión torácica y dificultad respiratoria. Controlar estos síntomas y disminuir los riesgos por efecto terapéutico son los objetivos en el manejo integral de la enfermedad, con la finalidad de alcanzar el control total del asma.^{1,2,3}

Terapia de rescate y manejo de crisis

La terapia de rescate forma parte del manejo integral para alcanzar el control total y no debe confundirse con el manejo de las crisis o exacerbaciones, que es el tratamiento para remitir el deterioro súbito intermitente y progresivo de los síntomas y la dificultad respiratoria

que presentan los pacientes como respuesta a la exposición de un agente externo (infección viral del tracto respiratorio, pólenes, alérgenos o contaminantes medioambientales) y/o a un apego inadecuado al tratamiento o un mal control de la medicación. Por otra parte, las exacerbaciones graves pueden ocurrir en pacientes con asma leve o controlada.⁴



Terapia de rescate

Es la estrategia terapéutica empleada para prevenir, rescatar o aliviar de forma rápida y transitoria la broncoconstricción variable de los pacientes con asma. Generalmente se utiliza a demanda o por razón necesaria (PRN) y entre ellos se encuentran: agonistas β_2 adrenérgicos inhalados de corta acción (SABA) y los anticolinérgicos inhalados de corta acción como el bromuro de ipratropio (SAMA). Pueden considerarse también las combinaciones de budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol y beclometasona/salbutamol. Es necesario enfatizar que la administración frecuente de estos medicamentos sugiere un control inadecuado del asma y un mayor riesgo de exacerbaciones.^{4,5}

Tratamiento de crisis o exacerbaciones

Una crisis de asma es un episodio agudo de síntomas respiratorios, como dificultad para respirar, sibilancias y tos, mientras que una exacerbación de asma es el aumento de la gravedad de los síntomas del asma crónica. En general, una crisis de asma puede considerarse como una exacerbación grave que requiere tratamiento inmediato. Sin embargo, el término "exacerbación" suele utilizarse para describir eventos menos graves que una crisis.

Tanto las crisis como las exacerbaciones pueden ser causadas por diversos factores desencadenantes, como la exposición al aire frío, humo de tabaco o alérgenos, así como cambios hormonales e infecciones respiratorias.

El manejo farmacológico de una crisis requiere valoración médica, visitas al servicio de urgencias o, bien, hospitalización en donde se le administrará al paciente esteroides sistémicos, oxígeno y broncodilatadores, entre otros, de acuerdo con las necesidades particulares y de un seguimiento constante, que irá requiriendo ajustes al tratamiento de control que el paciente ya tenía previamente.^{1,4,5}

Objetivos terapéuticos en asma

En las últimas décadas, las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del asma, como Global Initiative for Asthma (GINA), Guía para el Manejo del Asma (GEMA), British Thoracic Society (BTS) o Manejo Integral del Asma (MIA), entre otras, coinciden en que el objetivo principal para el manejo de los

pacientes es el control total del padecimiento, que incluye dos dominios: alcanzar el control y reducir los riesgos (**Figura 1**). En el dominio Alcanzar el control, se incluyen dos tipos de medicamentos: a) de mantenimiento o controladores y b) de alivio o rescate.

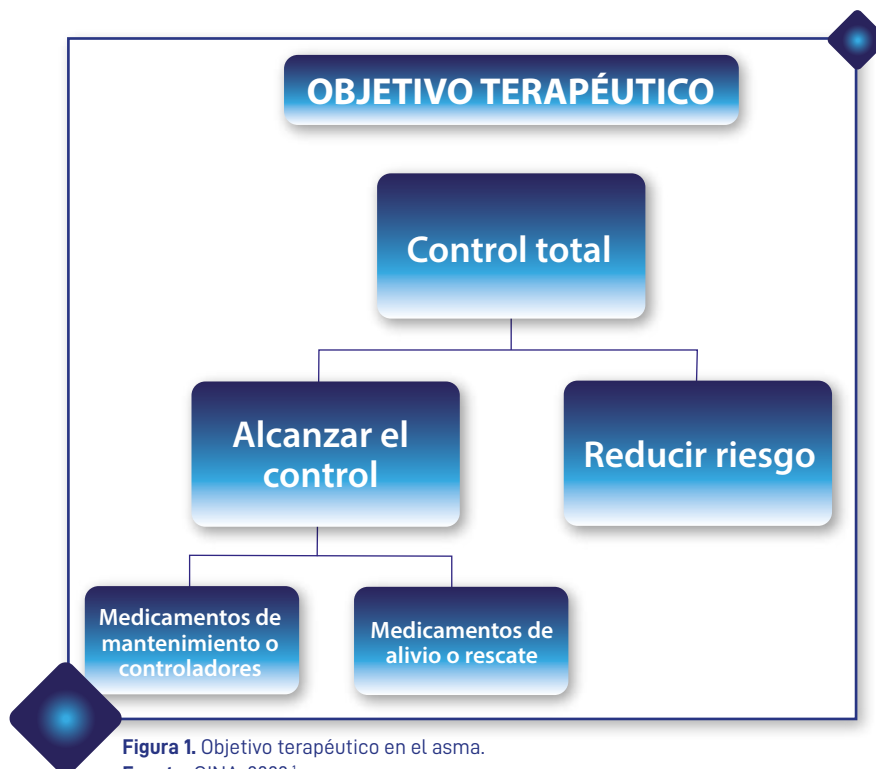


Figura 1. Objetivo terapéutico en el asma.
Fuente: GINA, 2022.¹

Los medicamentos de mantenimiento o controladores requieren de administración diaria y continua, con el objetivo de disminuir la inflamación de la vía aérea, mantener el nivel de control y prevenir exacerbaciones, en tanto que los medicamentos de alivio o rescate se utilizan sólo por razón necesaria (PRN) para lograr un alivio rápido y transitorio de los síntomas agudos, como tos y sibilancias ocasionales, que pueden presentarse en pacientes con asma en cualquier nivel de control.^{1,3,4}

De acuerdo con el tipo y cantidad de medicamentos de mantenimiento o de control y la frecuencia en el uso de fármacos de rescate o alivio, se establece el nivel de control del paciente, que se clasifica en tres categorías: buen control, control parcial y sin control. Para establecer el tipo de control que presenta el paciente, se propone la siguiente herramienta, la cual toma en cuenta los medicamentos empleados, la presencia de síntomas y la necesidad de uso de medicamentos de rescate en las últimas cuatro semanas previas a cada evaluación clínica (**Tabla 1**).

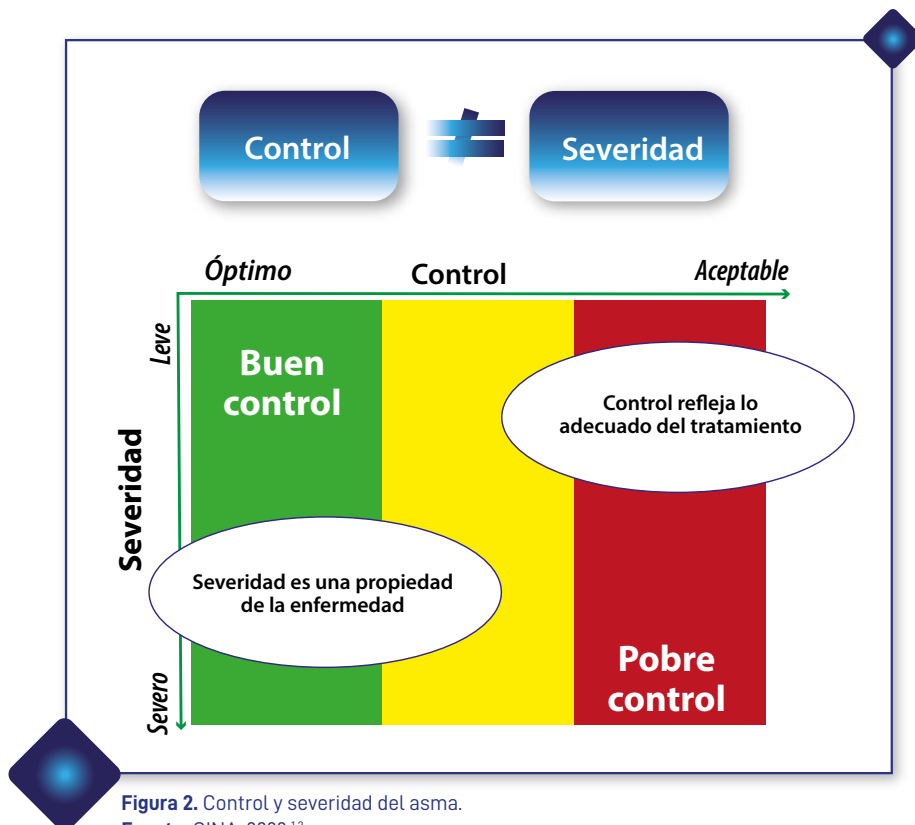
Medicamentos de mantenimiento o controladores

Los medicamentos de control incluyen a los corticosteroides inhalados (CSI) como la base del manejo de los pacientes; su administración, ya sea en monoterapia o en combinación

Tabla 1. Herramienta para establecer el tipo de control que presenta el paciente

Medicamentos	Control de síntomas		Nivel de control de síntomas			
	En las últimas cuatro semanas ha tenido:	Sí	No	Buen control	Control parcial	Sin control
Controladores de síntomas Mantenimiento	Síntomas diurnos más de dos veces por semana					
	Despertares nocturnos por asma			Ninguno	1 a 2	3 a 4
	Actividad limitada por asma					
	Uso de medicamento de rescate más de dos veces por semana					
Rescate/alivio Función pulmonar normal						

Fuente: GINA, 2022.¹²

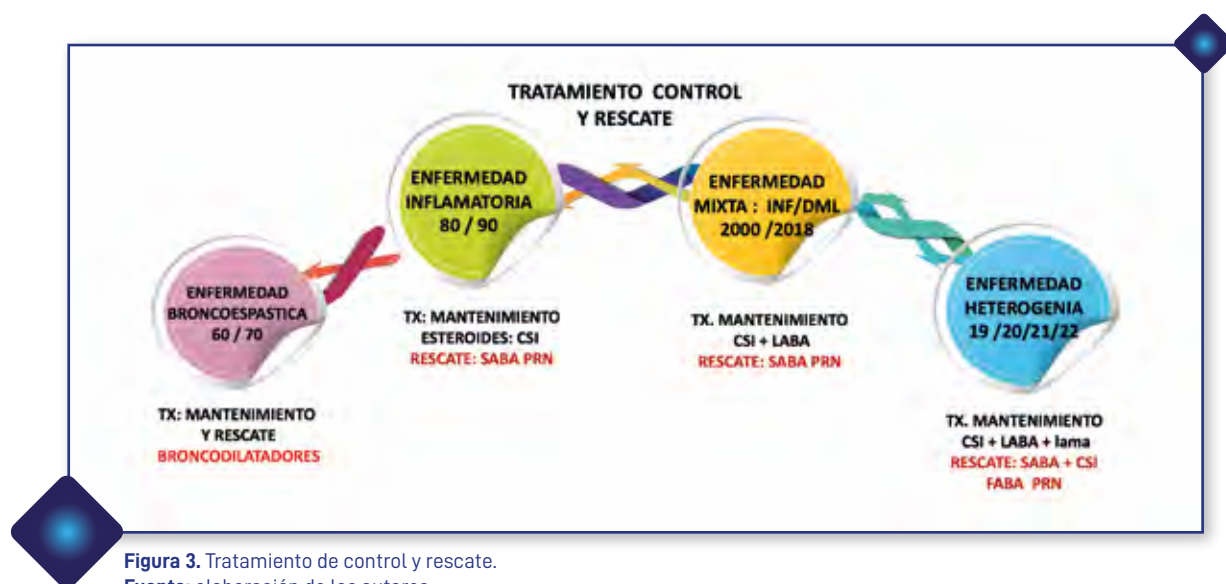


con otros fármacos como los agonistas β_2 de larga acción (LABA), anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), corticosteroides orales (CSO) o anticuerpos monoclonales (IgE, anti-IL5), deben utilizarse de acuerdo con los lineamientos internacionales en forma escalonada para alcanzar el nivel de control en los pacientes, independientemente de su severidad (Figura 2).

Es importante recalcar que es el médico tratante el indicado para establecer las dosis, tipo y prescripción de los medicamentos de control de acuerdo con la intensidad de los síntomas en cada paciente. En contraste, los medicamentos de rescate (broncodilatadores de acción corta), aunque son prescritos por el médico tratante, son controlados y administrados por el propio paciente o sus cuidadores, ya que la indicación PRN les permite decidir, siempre con la previa educación sobre su uso, la frecuencia y cantidad de los medicamentos de acuerdo con los síntomas.

Medicamentos de alivio o rescate

La estrategia para utilizar los medicamentos de alivio o rescate PRN en el control del asma no había sufrido cambios importantes en los últimos cuarenta o cincuenta años debido principalmente a la respuesta satisfactoria que refieren los pacientes al usar un SABA PRN, con un rápido alivio de los síntomas, además del bajo costo de estos fármacos, manteniendo esta estrategia como uno de los pilares necesarios para alcanzar el control y evitar el manejo hospitalario de crisis o exacerbaciones (Figura 3).^{1,6,9}



Desafortunadamente, algunos pacientes abusan de los SABA PRN, pues los perciben como "calman-tes" de los síntomas más frecuentes del asma, confundiéndolos con el tratamiento de control, sobre todo si se comparan con los CSI, que no ofrecen alivio inmediato y cuyos riesgos y efectos secundarios pueden ser considerables si se emplean o indican en dosis inadecuadas, descuidando la terapia de mantenimiento y exponiéndose a mayores exacerbaciones o crisis de la enfermedad.^{1,5}

Factores de riesgo

El uso regular, frecuente o excesivo de SABA se ha relacionado con diferentes efectos adversos o de riesgo, como una menor regulación de los receptor β , disminución de la protección bronquial, hiperreactividad bronquial paradójica y disminución de la respuesta broncodilatadora.⁶ También se ha descrito aumento de la respuesta alérgica y de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.⁷ El abuso de SABA (alrededor de tres dispositivos por año, con un promedio de 1.7 inhalaciones por día) se relaciona con una alta frecuencia de visitas a los servicios de urgencias, en tanto que el uso de 12 dispositivos al año se asocia con un mayor riesgo de muerte.⁸

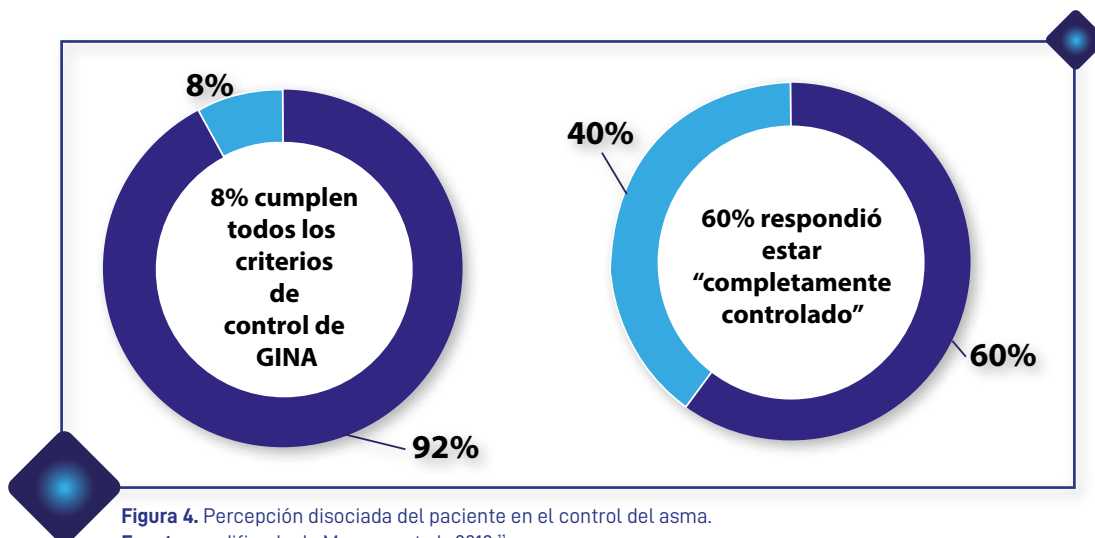
Es importante señalar que los pacientes con buen control de los síntomas o con manifestaciones clínicas poco frecuentes, aún se encuentran en riesgo de presentar exacerbaciones graves o de muerte relacionada con el asma. Clasificar la gravedad del asma con términos como "leve intermitente" o "muy leve", parece sugerir que existe un riesgo mínimo de morbilidad, mientras que la vida real ha demostrado que aun en el asma clasificada como "leve", los pacientes siguen presentando riesgo de complicaciones graves.

Los pacientes adultos con asma leve, con síntomas leves o menores los tres meses previos, tienen 30-37% de riesgo de presentar asma aguda, 16% de asma casi mortal y 15-20% de muerte por asma.⁵

El estudio START⁹ demuestra que los CSI reducen a la mitad el riesgo de exacerbaciones graves, incluso en pacientes que presentan síntomas menos de un día a la semana.

Es frecuente que, de manera subjetiva, los pacientes consideren que su enfermedad está bien controlada, cuando en la realidad es que no es así de acuerdo con las guías de práctica clínica (**Figura 4**); esta disociación en la interpretación del control favorece un mal apego al tratamiento de mantenimiento e incrementa el riesgo de morbilidad por disminuir el control de los síntomas y aumentar la presencia de exacerbaciones graves.

Aunque el control total del asma es el objetivo principal del tratamiento, diversas encuestas han demostrado que de 93-97% de los pacientes que consideran tener controlada su enfermedad, 53-90% cumplen con uno o más criterios del asma mal controlada, esto al aplicar algún cuestionario como el Cuestionario



de Control del Asma (ACT). Lo anterior destaca la necesidad de realizar evaluaciones bien estructuradas o cuestionarios de control para evaluar la severidad del asma y evitar hacer preguntas generales sobre la percepción que el individuo tiene sobre su enfermedad.¹²

También se ha demostrado que muchos pacientes tienen poco apego a la medicación de control, al utilizarla cuando consideran que la necesitan. Algunos estudios muestran que sólo 14% de los pacientes informa que utiliza los medicamentos controladores según lo prescrito, en tanto que el apego en los ensayos clínicos (en los que los participantes saben que están siendo monitorizados) es apenas del 56-75%, lo que indica que el apego puede ser considerablemente menor en situaciones de la vida real.^{12,13}

Esquemas terapéuticos en el tratamiento de rescate

Los lineamientos actuales en la guía GINA 2022 señalan para el tratamiento de rescate una nueva estrategia con dos esquemas terapéuticos, cuyas recomendaciones particulares se refieren tanto a los pacientes con asma bien controlada como con mal control de la enfermedad y usan agonistas β_2 de corta acción (SABA). Los principales cambios para el control incluyen, en los pasos 1 y 2, el uso de CSI en dosis baja de mantenimiento, ya sea solos o en combinación con formoterol, o el uso de un CSI cada vez que se use un SABA. En la terapia de rescate se propone el uso de CSI/formoterol (FABA) PRN como rescate preferido, en lugar de usar agonistas β_2 de acción corta solos.¹⁻⁵

Ruta 1. Controlador y medicamento de rescate preferido.

Ruta 2. Controlador y medicamento de rescate alternativo.

Estos cambios se deben a los reportes que demuestran que los pacientes con buen control de síntomas, o síntomas poco frecuentes, todavía pueden estar en riesgo de presentar exacerbaciones graves o muerte relacionada con el asma. Los criterios de control del asma, introducidos por primera vez en 1989, incluían "síntomas mínimos, o idealmente ninguno" durante el día y la noche, así como el uso de rescate con agonistas β_2 inhalados PRN, "no más de dos veces al día" o idealmente ninguno. En la actualidad, estos criterios se modificaron para señalar que, en un paciente con asma bien controlada, el uso de medicamentos de rescate no debe exceder a más de dos dosis por semana (**Tabla 2**).

Las consideraciones más importantes para la nueva terapia de rescate en las guías actuales incluyen:

1. Nueva definición en los criterios de severidad en asma

En las guías anteriores se hacía referencia a categorías como "asma leve intermitente" y "leve persistente", que ya no están incluidas en la clasificación de gravedad actualizada, ya que podrían conducir a una mala interpretación de la fisiopatología subyacente del asma y sugerir a los pacientes que hay momentos en los que no tienen asma. En realidad, el asma es una condición crónica, sólo los síntomas son intermitentes (**Tabla 3**).

En adolescentes, los síntomas pueden ser más leves y continuos, lo que podría propiciar abuso de SABA, así como un escaso cumplimiento del tratamiento de mantenimiento, lo que llevaría a un control inadecuado y a un mayor riesgo de crisis graves. Una opción terapéutica en este grupo, así como en adultos, es la estrategia SMART (tratamiento de mantenimiento y alivio en el mismo dispositivo), que consiste en la administración de, por lo general, budesonida / formoterol (CSI / LABA) en el mismo dispositivo, que sirve tanto para el mantenimiento (1-2 dosis al día)

Tabla 2. Criterios del asma bien controlada

Características	Frecuencia / validez
Síntomas durante el día	≤2 días / semana
Síntomas durante la noche	< 2 noche / semana leve
Actividad física	Normal
Exacerbaciones	Leves, infrecuentes
Ausencia del trabajo o la escuela por asma	Nunca
Necesidad de medicación de rescate	≤2 dosis por semana
FEV1/PEF	≥90% del predicho
Variación diurna de PEF	<10-15%
Eosinófilos en esputo	<2-3%

FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; PEF: flujo espiratorio máximo.

Fuente: Yang et al., 2021.⁹

como para el alivio o rescate de los síntomas (cuando sea preciso, máximo 56 mg de formoterol al día), lo que permite al paciente ajustar la dosis de CSI (controlador) según sus necesidades de alivio (rescate).

El formoterol es un LABA de inicio rápido, por este motivo, si se elige la combinación de budesonida / formoterol o beclometasona / formoterol, puede utilizarse como tratamiento tanto de mantenimiento, como de alivio (MART).

2. Cambios en los criterios de control de síntomas diurnos y la frecuencia de la terapia de rescate

Se considera que el asma está bien controlada cuando el paciente presenta síntomas diurnos dos o menos veces por semana, y tiene necesidad de un rescatador (SABA o budesonida / formoterol PRN) dos dosis a la semana, lo que representa una disminución con respecto a las guías de 2012 en las que se mencionan menos de cuatro días a la semana de síntomas diurnos y menos de cuatro dosis a la semana de SABA o budesonida / formoterol PRN.^{17,18}

Tabla 3. Diferencias en las definiciones de los criterios para la severidad del asma

Severidad	Tratamiento 1999	Tratamiento 2021
Muy leve	Bien controlada sin medicación o SABA rara vez	Bien controlada con SABA PRN
Leve	Bien controlada con SABA ocasional y dosis baja de CSI	Bien controlada con dosis baja de CSI o antileucotrienos y SABA PRN, o BUD/FOR PRN
Moderada	Bien controlada con SABA y dosis baja o moderada de CSI +/- terapia adicional	Bien controlada con dosis baja de CSI+segundo controlador y SABA PRN o dosis moderada de CSI+segundo controlador y SABA PRN o dosis baja/moderada de BUD/FOR + BUD/FOR PRN
Severa	Bien controlada con SABA y altas dosis de CSI + terapia adicional	Altas dosis de CSI + segundo controlador durante el año previo o esteroides sistémicos en el año anterior para prevenir o se mantiene descontrolada a pesar de esta terapia
Muy severa	Bien o pobremente controlada con SABA + altas dosis de CSI + terapia adicional + esteroides sistémicos	Esta categoría se removió

SABA: agonistas β_2 adrenérgicos inhalados de acción corta; PRN: por razón necesaria; CSI: corticosteroides inhalados; BUD: budesonida; FOR: formoterol.

Fuente: Yang et al., 2021.^{12,5}

3. Definición de los criterios para el inicio de rescate o control con CSI + SABA o formoterol diario

Los pacientes deben comenzar con CSI diario si están usando solamente SABA PRN y su asma está mal controlada o si hay riesgo de exacerbación a pesar de que esté bien controlada la enfermedad (**Figura 5**).

Anteriormente, los lineamientos no recomendaban el uso de una combinación de CSI/LABA como terapia de alivio, en lugar de un agonista β_2 de acción rápida solo (SABA PRN). La nueva opción de tratamiento para pacientes de 12 años o mayores, con asma "muy leve", o bien controlada con SABA PRN, pero con mayor riesgo de exacerbación, es la budesonida / formoterol PRN, que también se utiliza en aquellos casos con asma mal controlada con SABA PRN y poco apego a los CSI diarios a pesar de la educación y el apoyo sustanciales sobre el asma. La combinación budesonida / formoterol PRN también es una opción para las personas con asma bien controlada con SABA PRN, que no corren un mayor riesgo de exacerbación, pero prefieren tener un mejor control del asma y disminuir el riesgo de exacerbación futuras.

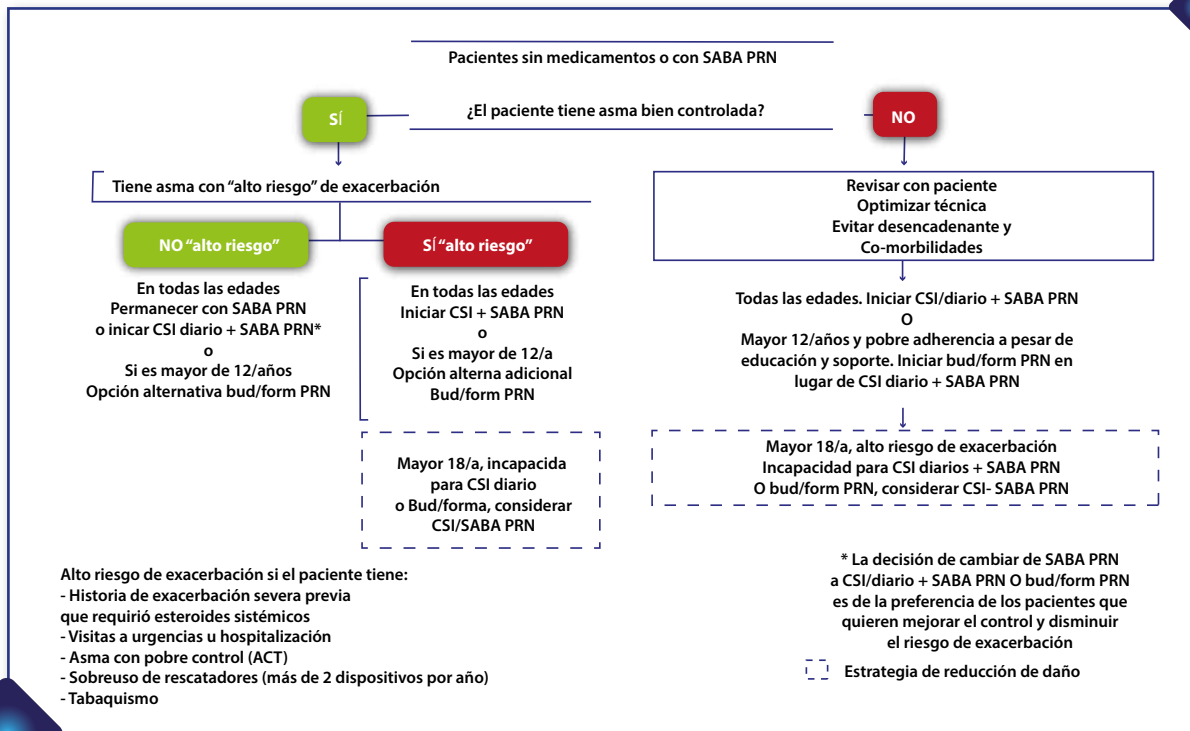


Figura 5. Enfoque de tratamiento para pacientes con SABA PRN o sin medicación.

Fuente: modificado de Yang et al., 2021.⁵

Las pautas anteriores recomendaban que las personas con asma muy leve intermitente podían ser tratadas sólo con SABA PRN, y que los CSI debían agregarse en los casos con síntomas incluso de "menos de tres veces por semana", o con pérdida leve del control del asma.

Conclusiones

En la actualidad, y por seguridad, las guías internacionales de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del asma en adolescentes y adultos no recomiendan el uso de SABA PRN solo. Todos estos pacientes deben recibir tratamiento controlador con CSI para reducir el riesgo de exacerbaciones graves y mantener los síntomas controlados.

La nueva estrategia de manejo propone cambios en el tratamiento de rescate o alivio, ya que el medicamento de rescate, en conjunto con un CSI, puede usarse como terapia de mantenimiento o terapia de rescate, dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente.

En la Ruta 1, el medicamento de alivio recomendado es CSI / formoterol en dosis baja en cualquiera de los pasos del tratamiento de pacientes sintomáticos. En los pasos 3 a 5, la combinación puede utilizarse como terapia de control diaria, además de tratamiento de rescate o alivio.

En la Ruta 2, paso 1, los pacientes utilizan SABA para aliviar los síntomas, en combinación con dosis baja de CSI (ya sea en un solo dispositivo o después del SABA). En los pasos 2-5 el tratamiento de alivio es SABA.

El tratamiento regular con dosis baja diaria de CSI + SABA PRN, es altamente efectiva para reducir los síntomas y el riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte.

A las personas con asma leve y mayor o menor riesgo de exacerbaciones se les debe cambiar la opción de tratamiento de SABA PRN a un esquema de CSI diario (a cualquier edad) o bien por CSI / formoterol PRN como alternativa razonable.

Las intervenciones para el autocontrol deben combinar la participación del paciente, del profesional sanitario y del sistema de salud para que sean efectivas.

En la práctica, resulta difícil diferenciar una crisis leve de una pérdida de control transitoria que requiere rescate, ya que los cambios se ubican cerca del rango de variación normal del paciente.

Fuentes consultadas

- 1.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA, 2022.
- 2.- Guía Española para el manejo del Asma GEMA 5.2 (www.gemasma.com)
- 3.- Healthcare Improvement Scotland (HIS). Outcomes report SIGN 153 and SIGN 158: BTS/SIGN. British Guideline on the Management of Asthma. Enero 2022.
- 4.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro B et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Rev Alerg Mex. 2021;68(Suppl1):s1-s122.
- 5.- Yang CL, Hicks EA, Mitchell P et al. Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma. Can J Respir Crit. 2021;5(4):205-245.
- 6.- Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. Respir Med. 2000;94(8):767-771.
- 7.- Aldridge RE, Hancox RJ, Taylor DR et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1459-1464.
- 8.- Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149(3Pt1):604-610.
- 9.- Martínez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9766):650-657.
- 10.- Beasley R, Holliday M, Reddel HK et al. Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med. 2019;380(21):2020-2030.
- 11.- Maspero JF, Jardim JR, Aranda A et al. Insights, attitudes, and perceptions about asthma and its treatment: findings from a multinational survey of patients from Latin America. World Allergy Organ J. 2013;6(1):19.
- 12.- Dusser D, Montani D, Chanez P et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics, and treatment recommendations. Allergy. 2007;62(6):591-604.
- 13.- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16(5):802-807.
- 14.- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2003;361(9363):1071-1076.
- 15.- Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C et al. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):563-570.
- 16.- Sheldon G, Anthony Heaton P, Palmer S et al. Nursing management of paediatric asthma in emergency departments. Emerg Nurs. 2018;26(4):32-42.
- 17.- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018;319(14):1485-1496.
- 18.- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. N Engl J Med. 2007;356(20):2040-2052.

Primera línea de tratamiento del asma. Esteroides inhalados


María Isabel Rojo Gutiérrez,
Carol Vivian Moncayo Coello

Introducción

De acuerdo con la sintomatología, el asma se clasifica tradicionalmente como leve, moderada o severa; siendo la primera la más prevalente, con un 50-75% de los pacientes en esta categoría, con síntomas que pueden ser controlados fácilmente con los medicamentos inhalados disponibles, pero no debe olvidarse que los pacientes con asma leve o moderada aún tienen riesgo de presentar exacerbaciones severas o incluso fatales.¹ Por este motivo, los corticosteroides inhalados (CSI) son el tratamiento de elección y se recomiendan tanto en fases agudas de la enfermedad como para el control general en el largo plazo, ya sea solos o combinados con broncodilatadores de larga acción y cuya eficacia en la terapia combinada serán descritos en otro capítulo.

Control del asma

Se considera que el asma está controlada cuando hay ausencia de síntomas; sin embargo, además de este aspecto, es importante evaluar el riesgo a futuro de exacerbaciones o complicaciones. El primero puede medirse mediante el cuestionario de control del asma (ACT) y el segundo con la función pulmonar.²



Debido a que existen pacientes con pocos síntomas, pero mucho riesgo por factores como el tabaquismo, el mal apego y la presencia de exacerbaciones, puede darse una evaluación poco precisa del estado de estos pacientes, por lo que resulta de gran importancia medir periódicamente la función pulmonar para estimar el riesgo futuro.

La gravedad del asma se evalúa a partir del nivel de tratamiento requerido para controlar los síntomas y las exacerbaciones, lo que va observándose a lo largo del tiempo. En la mayoría de los casos se llega al control mediante CSI solos o combinados con β -agonistas de larga acción (LABA). Asumiendo el tabú que rodea al uso crónico de los esteroides, debe aclararse dicha cuestión para desmitificar el uso adecuado de los CSI para favorecer el control de los síntomas del asma.

Los corticosteroides

Los glucocorticoides, corticosteroides o esteroides son análogos naturales o sintéticos de las hormonas secretadas por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) que tienen actividad antiinflamatoria.³ Las guías de manejo nacionales e internacionales proponen a los CSI como el tratamiento de primera línea para el manejo del asma como enfermedad inflamatoria. Sin embargo, existen otras propuestas, entre las que destacan la oxigenoterapia y los esteroides sistémicos orales (CSO).

En la oxigenoterapia, la medición de la saturación de oxígeno (SatO_2) debe usarse como indicador para detectar datos de hipercapnia y ofrecer oxígeno para el control de los síntomas. El objetivo es mantener la SatO_2 entre 93 y 95% (para niños de 6 a 11 años deben estar entre 94 y 98%).

Por su parte, los CSO se indican cuando el paciente está deteriorándose o si, a pesar del uso adecuado de los tratamientos de primera elección, no se observa mejoría. Se recomiendan sólo por periodos cortos y se sugiere su administración durante la hospitalización o en urgencias, sobre todo en la primera hora del episodio. Se prefiere la vía oral por ser rápida y no invasiva, esperando mejoría dentro de las primeras cuatro horas; optando por la vía intravenosa caso de que el paciente no pueda deglutir o requiera ventilación mecánica. El CSO de elección es la prednisolona y debe continuarse por 5-7 días en adultos y por 3-5 días en niños. Sin embargo, el uso frecuente de estos medicamentos se asocia con mayor frecuencia y severidad de las exacerbaciones.²

La terapia combinada de esteroides + LABA no suele utilizarse en hospitalización, pero es altamente recomendado su uso domiciliario cada 12 horas; también pueden indicarse β -agonistas de acción corta (SABA) con mayor frecuencia o por razón necesaria (PRN), siempre bajo vigilancia estrecha.

Otros medicamentos que pueden prescribirse para el control domiciliario son los esteroides + inhibidores de los receptores muscarínicos (LAMA), anti-inmunoglobulina E (anti-IgE), anti-interleucina 5 (anti-IL5) o anti-receptores de IL-5, IL-4 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP), entre otros.²

Corticosteroides inhalados en asma

Los CSI se recomiendan para su uso crónico de manera segura. Aunque muchos ensayos controlados aleatorios han reportado efectos adversos locales, la seguridad del tratamiento con CSI se considera aceptable, lo que ayuda a considerar el riesgo-beneficio y personalizar el tratamiento.⁴

Para obtener los mejores resultados, el tratamiento con CSI debe iniciarse lo antes posible después de realizar el diagnóstico de asma, porque:

- El asma puede cursar con exacerbaciones graves.
- Dosis bajas de CSI reducen notablemente las hospitalizaciones y muertes por asma, además de que son capaces de prevenir las exacerbaciones graves, reducir los síntomas, mejorar la función pulmonar y prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio.²
- Los pacientes que no toman CSI que experimentan una exacerbación grave tienen una función pulmonar a largo plazo más baja que aquellos que han comenzado con CSI.

El riesgo de presentar efectos adversos sistémicos con el uso de CSI ha sido motivo de preocupación tanto para los médicos como para los pacientes, fenómeno que suele llevar a un mal apego y, en consecuencia, a un mal control de la enfermedad.

En pacientes con asma severa (5-10% de los casos) los efectos adversos pueden llegar a ser relevantes, pero también variables dependiendo tanto del paciente, como del producto utilizado, la dosis y la vía de administración. Entre los factores que modifican la respuesta a los CSI destacan:

Biodisponibilidad sistémica

La cantidad de CSI que llega a la circulación sistémica es la suma de las absorciones nasal, pulmonar y gastrointestinal del fármaco; posteriormente, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del CSI, como tasa de aclaramiento, volumen de distribución, vida media, acumulación, capacidad de unión a proteínas y metabolismo hepático determinarán su biodisponibilidad sistémica que, en el largo plazo, son el mayor determinante de los efectos adversos sistémicos.

Otros factores relevantes son el corticosteroide específico administrado, el dispositivo de inhalación utilizado, el tamaño de partícula que emite, las formulaciones en aerosol, la dosis y la cantidad de fármaco que llega a los pulmones y es absorbida.

Al utilizar un medicamento inhalado, es importante considerar cuánto de este llega a los pulmones, incluso si se tiene una buena técnica del uso del inhalador una proporción del fármaco será deglutido y se absorberá para pasar al metabolismo hepático. La suma de los metabolizado más lo absorbido en pulmones es lo que se considera pasa a la circulación y causa las alteraciones en el organismo.^{2,6}

La estabilidad metabólica es importante para la eficacia, pero sólo es una ventaja si la tasa de depuración sistémica también es alta. Este es el caso de la mayoría de los corticosteroides, siendo las moléculas más lipofílicas buenos sustratos para el metabolismo del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).³

La administración de un CSI en forma de profármaco, inactivo en su forma nativa antes de metabolizarse en el pulmón, mejora en teoría la proporción de efectos terapéuticos a sistémicos. En la actualidad, los únicos profármacos de CSI son la beclometasona y la ciclesonida.

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con una débil afinidad de unión por receptores de corticosteroides, siendo hidrolizado por enzimas esterasas en el metabolito activo beclometasona 17-monopropionato, y la ciclesonida es hidrolizada por las esterasas para formar el metabolito farmacológicamente activo desisobutyrylciclesonida (DES-CIC). Ambos metabolitos activos tienen las afinidades por su receptor más altas que otros corticosteroide (12 a 13.5 veces mayor que la dexametasona). La DES-CIC se somete a un metabolismo hepático completo de primer paso (>99%) y, por lo tanto, presenta muy poca bioactividad sistémica.



Dispositivos y propelentes

Se sabe que el depósito del fármaco en los pulmones depende mucho del tipo de dispositivo de inhalación, esto debido tanto al propelente utilizado, como a la velocidad a la que es disparado el fármaco, lo que incrementa los depósitos faríngeos o bien, al tratarse de polvos secos, la fuerza inspiratoria es un factor determinante. Por estas razones, el efecto sistémico dependerá no sólo del CSI, sino del dispositivo de administración. Por ejemplo, el propionato de fluticasona (FP), el CSI más potente con respecto a la afinidad de unión al receptor, fue mínimamente supresor del cortisol, incluso en dosis altas, cuando se administró con un inhalador de polvo seco (DPI), pero muy supresor del cortisol cuando se administró mediante inhalador de dosis medida (MDI) más lo que aumenta el suministro pulmonar. Además, debido a que la deposición pulmonar de FP administrada por hidrofluoroalcano (HFA) en MDI es al menos el doble de la administrada por DPI (18%, aproximadamente), una dosis de PF a través de DPI que tiene efectos sistémicos mínimos podría tener efectos supresores del crecimiento cuando se administra con HFA-MDI.⁶

La duración de la acción de los corticosteroides también ha sido relacionada con el tiempo que permanecen en el epitelio bronco-alveolar, esta tendencia se ha observado para los CSI más lipofílicos, con el siguiente orden de tiempo de retención pulmonar: FF >> MF ≥ FP > TAA >> BUD ≥ desisobutyryl-CIC (des-CIC) > FLU ≥ BMP.^{2,3}

Supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal

Entre los efectos sistémicos adversos potenciales de la terapia con esteroides en el largo plazo destaca la supresión de la función suprarrenal. La medición de la supresión suprarrenal mediada por CSI, como la inhibición de la secreción de cortisol, es el biomarcador más sensible y fácil de controlar de los efectos adversos sistémicos de los CSI. El riesgo radica en la competencia entre corticosteroides endógenos y exógenos sintéticos. Al administrar esteroides exógenos, el organismo reduce la liberación de los propios con una reducción de la liberación de hormona adreno-corticotrófica, hormona liberadora de corticotropina y una reducción correspondiente en la producción de cortisol.

La terapia inhalada envía dosis bajas de corticosteroides y puede hacer sólo una pequeña contribución al conjunto de corticosteroides. Por lo tanto, la homeostasis se mantiene y los requerimientos diarios de corticosteroides permanecen dentro de los límites fisiológicos. Sin embargo, cuando se administran dosis altas de corticosteroides, o la técnica de inhalación es deficiente, es posible que el exceso agregado a la reserva endógena exceda de los requerimientos diarios, existiendo el riesgo de insuficiencia suprarrenal (síndrome de Addison iatrogénico).^{3,5,6}

Algunos estudios con pacientes con asma manejados con esteroides revelan que muchos niños cumplen con los criterios de insuficiencia suprarrenal y tienen dosis superiores a las establecidas para población pediátrica, lo que nos hace pensar en la necesidad de que la comunidad médica general tenga mejores conocimientos sobre el asma y su manejo, así como en la importancia de considerar el uso de terapias alternativas, incluyendo terapias biológicas más novedosas y seguras.⁷⁻⁹

Efectos en el crecimiento y la mineralización

Aunque los CSI están considerados el tratamiento de primera línea para niños con asma persistente, existen posibles efectos adversos sistémicos, especialmente sobre el crecimiento. Múltiples revisiones de la literatura han encontrado una reducción significativa de la velocidad de crecimiento durante el periodo de tratamiento de un año, pero no durante el segundo año entre los pacientes tratados con CSI y los controles,

lo que permite pensar que la reducción se compensa luego de suspender el manejo continuo con CSI;⁸ sin embargo, aún es necesario realizar más estudios estandarizados con todos los fármacos que existen en el mercado.

La afinidad de unión al receptor y la dosis baja de los CSI es evidencia de que pueden administrarse moléculas más potentes a dosis mucho más bajas con exposición sistémica para lograr mejor eficacia clínica, mejorando el índice terapéutico.³

Así, nuevas moléculas de CSI con mayor lipofilia, disolución más lenta y absorción pulmonar de las partículas del fármaco inhalado con tiempos de retención más prolongados en las vías respiratorias dan como resultado una mayor duración de la acción y permiten una dosificación menos frecuente, pero sin perder de vista la seguridad, por lo que son necesarios nuevos métodos de evaluación para una gama más amplia de moléculas, potencias y dispositivos/formulaciones disponibles en la actualidad.⁶

Ya que los esteroides son medicamentos usados para tratar una variedad de afecciones, incluyendo inflamación, alergias y enfermedades autoinmunitarias, su uso está ampliamente difundido y por tiempo prolongado puede tener efectos negativos en la mineralización del hueso, pueden alterar la formación y la densidad ósea al interferir con la producción de calcio y la absorción de vitamina D, dos nutrientes esenciales para la formación y mantenimiento de huesos fuertes, lo que puede llevar a una reducción en la densidad ósea y aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas. Además, el uso de esteroides puede interferir con el equilibrio hormonal, afectando la producción de hormonas esenciales para la formación y mantenimiento del hueso, como la testosterona y el estrógeno.¹⁰

Múltiples ciclos de corticosteroides orales durante periodos de años pueden producir una reducción dependiente de la dosis en la acreción mineral ósea y un mayor riesgo de osteopenia en niños con asma.^{2,5}

El uso de CSI tiene el potencial de reducir la acreción de minerales óseos en niños varones que progresan a través de la pubertad, pero es probable que este riesgo se vea superado por la capacidad de reducir la cantidad de CSO utilizados en estos niños. Los CSI se absorben en la circulación sistémica, pero se desconoce hasta qué punto tienen efectos adversos en el hueso. Estudios de seguimiento en el largo plazo de estos pacientes son necesarios para determinar el riesgo por osteopenia, ya que, por ejemplo, 3% de la población europea ha tomado CSI regularmente durante muchos años.

Conclusiones

Una de las estrategias para hacer más eficiente el uso de los esteroides inhalados es elegir el dispositivo más sencillo y que se adapte mejor al paciente, además de supervisar la técnica de inhalación e incluir una terapia de mantenimiento y alivio del asma. El uso de CSI es un tratamiento común para enfermedades respiratorias como el asma y la bronquitis en niños y adolescentes. A diferencia de los esteroides sistémicos orales o intravenosos, los inhalados se administran directamente en los pulmones y tienen menos efectos secundarios, como podría ser el síndrome Addison.¹¹

Sin embargo, aunque los CSI se consideran seguros en la infancia y la adolescencia, algunos estudios sugieren que su uso prolongado puede impactar en la mineralización ósea. En general, la exposición a los CSI durante periodos prolongados puede disminuir la densidad mineral ósea y aumentar el riesgo de fracturas. Estos efectos secundarios son, por lo general, leves y reversibles.

Para evaluar los efectos de los CSI en la mineralización ósea pueden realizarse gammagrafías óseas. Un gammagrama es una prueba que utiliza una pequeña cantidad de

material radiactivo para producir imágenes detalladas del hueso. Esta prueba puede ayudar a evaluar la densidad ósea y detectar cualquier pérdida ósea temprana. Además, es importante que los pacientes mantengan un estilo de vida activo y una dieta equilibrada que incluya suficiente calcio y vitamina D para ayudar a mantener huesos fuertes y saludables.²

Fuentes consultadas

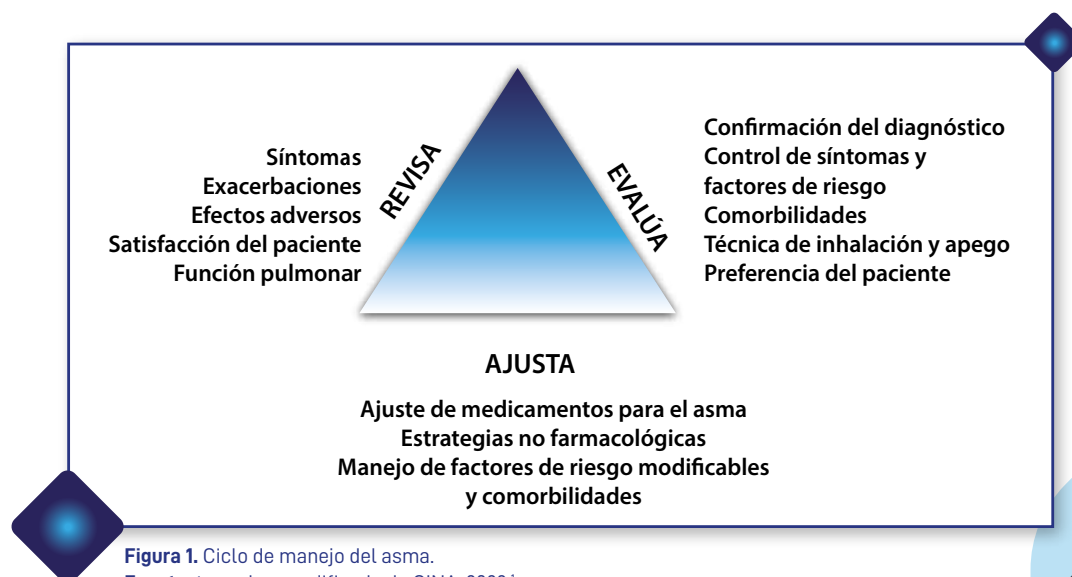
- 1.- Kaplan A. The myth of mild: severe exacerbations in mild asthma: an underappreciated, but preventable problem. *Adv Ther.* 2021;38(3):1369-1381.
- 2.- Reddel HK, Bacharier LB, Battersman ED et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):17-35.
- 3.- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):372-380.
- Shang W, Wang G, Wang Y, Han D. The safety of long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol.* 2022;236:108960.
- 4.- Heffler E, Nascimento Girardi Madeira L, Ferrando M et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):776-781.
- 5.- Allen DB. Inhaled corticosteroids and endocrine effects in childhood. *Endocrinol Metab Clin Nort Am.* 2020;49(4):651-665.
- 6.- Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Dose-response effect for adrenal suppression with repeated twice daily inhaled fluticasone propionate and triamcinolone acetonide in adult asthmatics. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997;156(4):1274-1277.
- 7.- Axelsson I, Naumburg E, Om Prietsch S, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD010126.
- 8.- Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE et al. Endocrine effects of inhaled corticosteroids in children. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(2):163-170.
- 9.- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet.* 2000;355(9213):1399-1403.
- 10.- Forenza N, Ceccarelli S. [Inhaled corticosteroids in asthma: which have the best tolerance?]. *Arch Pediatr.* 2010;17(7):1114-1148.
- 11.- Wheelock C, Glass J, St Anna L. Clinical inquiry. Do inhaled steroids reduce bone mineral density and increase fracture risk? *J Fam Pract.* 2012;61(8):493-508.

Terapia combinada

Carol Vivian Moncayo Coello,
María Isabel Rojo Gutiérrez

Introducción

El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad, reduciendo los síntomas y el riesgo de futuras exacerbaciones o mortalidad relacionada con este padecimiento, así como la limitación persistente de flujo aéreo y los efectos adversos asociados con medicamentos.¹ Sin embargo, los objetivos no siempre concuerdan con las expectativas del paciente, por lo que hay que enfatizarle los beneficios de alcanzar las metas y apegarse al tratamiento, así como involucrarlo en la elección del tratamiento, además de revisar, evaluar y ajustarlo en cada consulta para alcanzar o mantener el control (**Figura 1**).^{2,3}



De acuerdo con el nivel de control actual del asma, esta se clasifica en: asma controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada (Tabla 1).¹

Al igual que en otras enfermedades crónicas, el apego al tratamiento suele ser pobre, derivado de expectativas no reales y una mala percepción del control de la enfermedad, sobre todo en pacientes con asma leve y pocos síntomas. Se ha observado que cuando el apego disminuye, a los pocos días se experimenta alguna exacerbación, en tanto que después de esta, el apego se incrementa. Esto podría significar una ventana de oportunidad para el control de la enfermedad y reducción de las exacerbaciones con la terapia combinada de corticosteroides inhalados y los agonistas β_2 de larga acción (CSI/LABA).^{4,5}

Tabla 1. Nivel de control del asma

Síntomas	Controlada	Parcialmente controlada	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o < 2 días al mes	>2 días al mes	>3 características
Limitación actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos o despertar nocturno	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de terapia de rescate (SABA)	Ninguno o <2 días al mes	>2 días al mes	
Función pulmonar	>80% del predicho	<80% del predicho	
Exacerbaciones	Ninguna	>1 / año	>1 vez semana

SABA: agonistas β_2 de corta acción.

Fuente: tomado y modificado de GINA, 2022.¹

Terapias combinadas

Corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de larga acción

Dado que el asma es una enfermedad caracterizada por la inflamación y la broncoconstricción, los CSI y los β_2 agonistas son la base del tratamiento. Debido a su efecto antiinflamatorio, los CSI son la primera línea de tratamiento para el manejo y control, indistintamente de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, hay pacientes que no alcanzan un adecuado control con dosis bajas de CSI en monoterapia, presentando un efecto antiinflamatorio limitado con aplanamiento en la curva de dosis respuesta, por lo que se propone la combinación con algún otro medicamento sincrético o coadyuvante, como los LABA. Estos son los fármacos

de elección para el manejo de las exacerbaciones de asma, pero no pueden prevenirlas todas, por lo que la combinación CSI/LABA ha demostrado buenos resultados.^{5,6}

Como se comentó en el capítulo anterior, la unión de los CSI a su receptor favorece la expresión de genes antiinflamatorios de una manera sinérgica con mejores resultados en la mejoría de la función pulmonar y en reducción de las exacerbaciones que con los fármacos administrados por separado. El aumento en la transcripción aumenta la concentración de receptores β_2 agonistas en la membrana celular. Por otro lado, los LABA estimulan a los receptores en la superficie celular a través del 3'-5'adenosin monofosfato cíclico (cAMP), favoreciendo la unión de los CSI a su receptor. Como puede observarse, el resultado de la adición de LABA al corticosteroide favorece la translocación de los receptores, en tanto que estos duplican los receptores β_2 agonistas en las células epiteliales e inhiben su regulación a la baja (Figura 2).^{5,7}

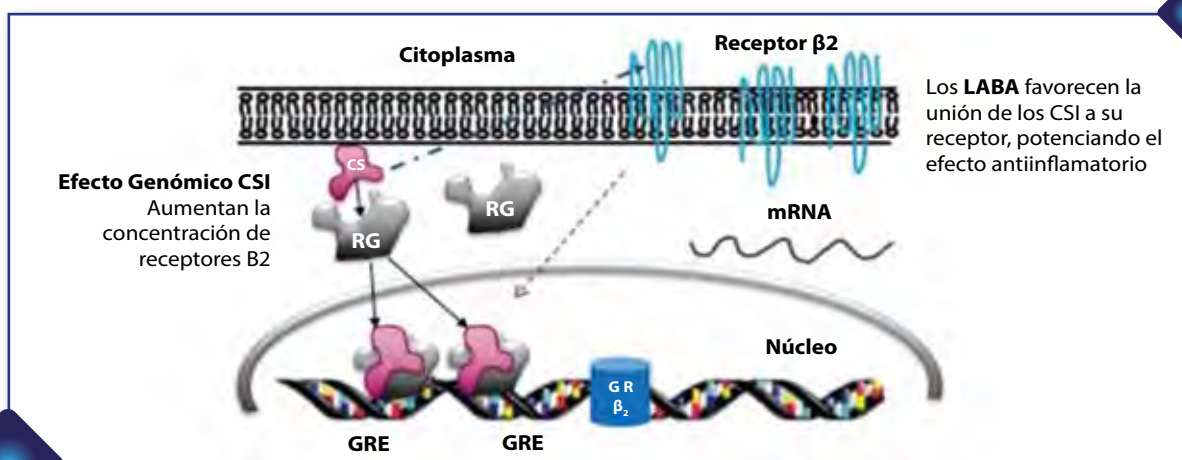



Figura 2. Efecto sinérgico de CSI/LABA.
 CE: corticosteroide, RG: receptor de corticosteroide; GRB2: receptor B2.
Fuente: modificado de Barnes, 2002.⁷

Diversos estudios han mostrado la eficacia de CSI/LABA vs. agonistas β_2 de corta acción (SABA) como monoterapia, independientemente de la dosis. La combinación mejora los síntomas y la función pulmonar, disminuye el uso de medicamentos de rescate y reduce el número de exacerbaciones.

Desde 2004, la Global Initiative for Asthma (GINA) recomienda, en su guía, la combinación CSI/LABA para los pacientes que no logran controlar sus síntomas con CSI como monoterapia (paso 3), y desde 2019 recomienda CSI/formoterol como terapia de rescate en todos los pasos del tratamiento; su uso como terapia de rescate en los pasos 1 y 2 y como terapia de control y alivio de exacerbaciones en los pasos 3 a 5. Además, GINA recomienda, por seguridad, no administrar SABA como monoterapia, ya sea como control o rescate,⁸ y señala que todos los adolescentes y adultos con asma deben recibir CSI como terapia de control para reducir el riesgo de exacerbaciones graves.¹

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) ha emitido recomendaciones similares en su actualización 2020 después de varios estudios (SYGMA 1 y 2, Novel START y PRACTICAL),⁹⁻¹¹ que muestran la eficacia de la combinación CSI/formoterol como terapia de rescate en pacientes con asma leve vs. SABA como monoterapia. También señala que los pacientes con asma leve tienden a subestimar el riesgo de exacerbaciones graves y a confiar demasiado en el uso de SABA como terapia de rescate, retrasando el uso de CSI y llevando, en consecuencia, a un subtratamiento del asma.



Emplear un solo dispositivo que contenga CSI/LABA como terapia de control y alivio (conocida como terapia MART, por sus siglas en inglés *maintenance and relief therapy*) ha mostrado ser muy eficaz, aunque aún tiene limitaciones. Hasta el momento, el único LABA útil y autorizado en la terapia MART es el formoterol, debido a que tiene un inicio de acción rápido y es un agonista pleno al lograr broncodilatación de 95% en dosis altas, lo que favorece el alivio de las exacerbaciones; sin embargo, siempre deben usarse en combinación con un CSI. La dosis diaria máxima para la combinación budesonida-formoterol es 72 µg de formoterol, mientras que para betametasona-formoterol es 48 µg de formoterol.¹⁻³

Anticolinérgicos muscarínicos de acción prolongada

Existen otras combinaciones de medicamentos que resultan de utilidad para el manejo del asma moderada/grave, como los anticolinérgicos muscarínicos de acción prolongada (LAMA) con efecto broncodilatador. Al añadir algún LAMA a la combinación CSI/LABA, como el tiotropio, es posible lograr mejores efectos para controlar el asma moderada a grave.

Tratamiento paso a paso

De acuerdo con el nivel de control de la enfermedad y las opciones de terapia de control y rescate, GINA 2022 y MIA (Manejo Integral del Asma) 2021 han propuesto dos escenarios de tratamiento, basados en la terapia de rescate de elección y el grupo de edad. Es posible ajustar el tratamiento con el mismo medicamento de rescate en cada paso del tratamiento, o intercambiar los escenarios según las necesidades de cada paciente.^{1,3}

Pasos 1 y 2 en mayores de 12 años y adultos con asma leve

En los estudios SYGMA 1 y 2, PRACTICAL y NovelSTART, la terapia con dosis bajas de CSI/formoterol por razón necesaria (PRN) mostró reducir el riesgo de exacerbaciones graves, visitas a urgencias y hospitalizaciones. El uso de dosis bajas de CSI de control y SABA de rescate también es efectivo para disminuir síntomas y exacerbaciones, hospitalizaciones y muertes por asma. Sin embargo, el apego es bajo, y el abandono del tratamiento incrementa el riesgo de exacerbaciones. Para la terapia de rescate, GINA no recomienda SABA como monoterapia en asma leve, en su lugar se aconseja CSI/LABA PRN o CSI cada vez que se requiera el uso de un SABA de rescate.¹²

Paso 1 en pacientes de 4 a 11 años

En pacientes pediátricos (4-11 años) sin factores de riesgo y función pulmonar normal se recomienda utilizar CSI a dosis baja siempre que requiera SABA de rescate, esto con el objetivo de tratar la inflamación presente, incluso cuando los síntomas no sean frecuentes. La Guía MIA 2021 sugiere, como buena práctica, la combinación budesonida/formoterol a dosis bajas, autorizada para su uso en niños mayores de 4 años como terapia de rescate antiinflamatorio,³ a pesar de que no existe mayor nivel de evidencia en este grupo de edad ni se menciona en otras guías.

Para niños menores de 3 años sólo se recomienda el uso de CSI de forma intermitente cuando el paciente presente cuadros virales detonantes de los síntomas, junto con un SABA como rescate. En este grupo de edad no está autorizado el uso de CSI/LABA.

Paso 2 en pacientes de 4 a 11 años

El tratamiento de elección son dosis bajas de CSI como terapia de control para mejorar los síntomas y la función pulmonar; como rescate se sugiere CSI de manera intermitente cuando se requiera SABA. Otra opción considerada buena práctica y con evidencia en mayores de 6 años es la combinación budesonida/formoterol en terapia MART, la única autorizada en este grupo de edad.

Los antagonistas de los leucotrienos (LTRA) pueden ser eficaces en pacientes con asma alérgica y con rinitis alérgica como comorbilidad; sin embargo, todas las guías sugieren, en lo posible, evitar su uso debido a la advertencia emitida por la FDA de alteraciones neuropsiquiátricas como efecto adverso del medicamento.

Paso 3

Todos los pacientes que presentan síntomas casi diario y con despertares nocturnos, que cursan con crisis de asma o no controlados con el paso 2 del tratamiento, deberán iniciar con terapia combinada CSI/LABA a dosis fijas para el control de los síntomas. Existen tres tipos de LABA que pueden ser usados: salmeterol y formoterol son B2 agonistas de acción larga, en tanto que vilanterol es de acción ultraprolongada. Como alternativa al tratamiento, pueden administrarse dosis medias de CSI o la combinación de CSI/LTRA (montelukast, considerando sus posibles efectos adversos). Dependiendo de cada escenario, los pacientes con terapia de control CSI/formoterol podrían usar el mismo dispositivo como rescate (terapia MART).

En pacientes de 4 a 11 años vírgenes a tratamiento, con síntomas diarios que estén saliendo de una crisis de asma o no controlados con paso 2, se sugiere usar CSI/LABA como terapia de control, o duplicar la dosis de CSI (dosis media). Con base en un estudio aleatorio en niños de este rango de edad con menor riesgo de exacerbaciones, MIA sugiere usar la terapia MART con budesonida/formoterol como rescate, pero en caso de usar CSI a dosis media o CSI/salmeterol, se sugiere SABA como rescate.

En pacientes menores de 3 años, todas las guías sugieren el uso de CSI a dosis media como terapia de mantenimiento y SABA en caso de exacerbaciones.

Paso 4

Para pacientes mayores de 12 años y adultos, con síntomas casi diarios y alteración de la función pulmonar o no controlados con paso 3, se sugiere escalar el tratamiento al incrementar la dosis de CSI a dosis media + LABA. Este tratamiento debe ser supervisado por un especialista en asma, ya sea alergólogo o neumólogo, que pueda optar por otras opciones en caso de requerirlo. Si no se logra el control, podrá incrementarse a una dosis alta de CSI o agregar LAMA (bromuro de tiotropio, CSI/LABA/LAMA), para reducir las exacerbaciones y reducir el riesgo de abandono por efectos adversos del medicamento. Sin embargo, esto no disminuye el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma (**figuras 3, 4 y 5**).¹³

Cuadro clínico	PASO	CONTROL Y RESCATE PREFERIDOS				CONTROL Y RESCATE ALTERNATIVO			>12 años
¿Descontrol? Antes de subir un paso, revise adherencia, técnica de inhalación, control de comorbilidades y factores de riesgo									
Síntomas en las últimas 4 semanas	Síntomas 1-2 veces / mes	Diario: Nada Rescate CSI (B)/Formoterol PRN				Diario: Nada Rescate CSI (B)/SABA (2 Dispositivos)			En asma alérgica evaluar agregar Inmunoterapia
	Síntomas ≥3 veces / mes, pero no diario	Diario: Nada Rescate CSI (B)/Formoterol PRN		Diario: CSI (B) Rescate SABA + Dosis extra CSI (B)		Diario: Nada Rescate SABA + CSI (B)		Diario: Montelukast Rescate SABA + CSI (B)	
	Síntomas casi diarios o despertar por asma ≥1 vez / semana	Diario: CSI (B) + Formoterol Rescate CSI /Formoterol		Diario: CSI (B) + LABA Salmeterol o vilanterol Rescate SABA		Diario: CSI (M) Rescate SABA + Dosis extra CSI (M)		Diario: CSI (B) + Montelukast Rescate SABA + Dosis extra CSI (B)	
	Saliendo de crisis								
	Igual, + alteración en la función pulmonar	Diario: CSI (M) + Formoterol + Tiotropio*		Diario: CSI (M) + LABA + Tiotropio		Diario: CSI (A) Rescate SABA + Dosis extra CSI (A)		Diario: CSI (M) + Montelukast Rescate SABA + Dosis extra CSI (M)	
	Persistencia de síntomas y/o exacerbaciones a pesar de altas dosis CSI/LABA o CSO	Diario: CSI (A) + Formoterol + Tiotropio o anti-IgE, anti-IL5/SR, anti-IL4R, anti-TSLP		Diario: CSI (A) + LABA + Tiotropio		+ Biológicos anti-IgE, anti-IL5/SR, anti-IL4R, anti-TSLP Diario: CSO		Diario: CSI (A) + LABA + Montelukast Rescate CSI (A) / Formoterol o SABA	

Figura 3. Manejo personalizado del asma en mayores de 12 años y adultos.
Fuente: modificado de GINA, 2021 y MIA, 2021.³

Cuadro clínico	PASO	CONTROL Y RESCATE PREFERIDOS				CONTROL Y RESCATE ALTERNATIVO			4-11 años
¿Descontrol? Antes de subir un paso, revise adherencia, técnica de inhalación, control de comorbilidades y factores de riesgo									
Síntomas en las últimas 4 semanas	Síntomas 1-2 veces / mes	CSI solo cuando requiera SABA Rescate SABA PRN				Punto de buena práctica Diario: Nada Rescate CSI (B)/Formoterol PRN			En asma alérgica evaluar agregar Inmunoterapia
	Síntomas ≥3 veces / mes, pero no diario	Diario: CSI (B) Rescate SABA + Dosis extra CSI (B)				Diario: Nada Rescate CSI (B)/Formoterol		Diario: Montelukast Rescate SABA + CSI (B)	
	Síntomas casi diarios o despertar por asma ≥1 vez / semana	Diario: CSI (B) + Formoterol Rescate CSI (B) + Formoterol		Diario: CSI (B) + Salmeterol Rescate SABA		Diario: CSI (M) Rescate SABA + CSI (M)		Diario: CSI (B) + Montelukast Rescate SABA + Dosis extra CSI (B)	
	Saliendo de crisis								
	Igual, + alteración en la función pulmonar	Diario: CSI (M) + Formoterol + Tiotropio		Diario: CSI (M) + Salmeterol + Tiotropio		Diario: CSI (A) Rescate SABA + Dosis extra CSI (A)		Diario: CSI (M) + Montelukast Rescate SABA + Dosis extra CSI (M)	
	Persistencia de síntomas y/o exacerbaciones a pesar de altas dosis CSI/LABA o CSO	Diario: CSI (A) + Formoterol + Tiotropio o anti-IgE, anti-IL4R		Diario: CSI (A) + Salmeterol + Tiotropio		+ Biológicos anti-IgE, anti-IL4R Diario: CSO		Diario: CSI (A) + LABA + Montelukast Rescate CSI (A) / Formoterol o SABA	

Figura 4. Manejo personalizado del asma para niños 4-11 años.
Fuente: modificado de GINA, 2021 y MIA, 2021.³

Cuadro clínico	PASO	CONTROL Y RESCATE PREFERIDOS	CONTROL Y RESCATE ALTERNATIVO	> 3 años	
¿Descontrol? Antes de subir un paso, revise adherencia, técnica de inhalación, control de comorbilidades y factores de riesgo					
Síntomas en las últimas 4 semanas	Síntomas 1-2 veces / mes	1	En niños con mAPI(+): CSI intermitente Rescate SABA PRN	Punto de buena práctica Diario: Nada Rescate CSI (B)/SABA	
	Síntomas ≥3 veces / mes, pero no diario	2	Diario: CSI (B) Rescate SABA	Diario: CSI (B) intermitente Rescate SABA	Diario: Montelukast Rescate SABA + CSI (B)
	Síntomas casi diarios o despertar por asma ≥1 vez / semana	3	Diario: CSI (M) Rescate SABA	Diario: CSI (M) Rescate SABA + CSI (M)	Diario: CSI (B) + Montelukast Rescate SABA
	Saliendo de crisis				
	Igual, + alteración en la función pulmonar	4	Diario: CSI (A) Rescate SABA	Diario: CSI (A) Rescate SABA + CSI (A)	Diario: CSI (M) + Montelukast Rescate SABA

Figura 5. Manejo personalizado del asma para niños menores de 3 años.
Fuente: modificado de GINA, 2021² y MIA, 2021.³

En niños menores de 3 años se recomienda el uso de CSI a dosis medias/altas, siempre vigilando los posibles efectos adversos relacionados con los medicamentos.

Después de tres meses con los síntomas controlados, deberá considerarse reducir gradualmente el tratamiento, hasta mantener el control con la menor dosis posible del medicamento. Es importante involucrar al paciente y entregarle un plan de acción por escrito.

Para reducir la dosis de CSI, se inicia disminuyendo del 25 al 50% cada tres meses; si el paciente está en el paso 5 con dosis altas de CSI/LABA y corticosteroides orales (CSO), deberá reducirse la dosis de CSO o reemplazarlo con dosis altas de CSI.

Si el paciente está en el paso 4 con dosis medias/altas de CSI/LABA distinto a formoterol, la combinación continúa, pero el CSI se reducirá 50%. No se recomienda suspender LABA, ya que puede generar descontrol en los síntomas. Si el tratamiento es con CSI/formoterol a dosis medias en terapia MART, se reducirá a dosis bajas de control y el rescate se continuará PRN. Si el tratamiento consiste en dosis altas de CSI + otro medicamento de control, se reducirá la dosis de CSI 50% y se continuará con el controlador.

En pacientes en paso 3, con dosis bajas de CSI/LABA de mantenimiento, se podrá reducir la dosis de la combinación a una vez al día, si el tratamiento es CSI/formoterol en terapia MART, la recomendación es reducir la terapia de control a una vez al día y continuar PRN. Si la terapia es con dosis medias/altas de CSI, se reducirá la dosis de CSI en 50% y, en caso necesario, agregar LTRA para permitir la reducción de CSI.

En pacientes en paso 2 con dosis bajas de CSI o LTRA utilizar una dosis al día, cambiar a CSI/formoterol PRN o usar CSI sólo cuando se requiera un SABA de rescate.¹

En cuanto al paso 5, este es comentado a profundidad en los capítulos de asma severa y grave.

Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad para reducir el riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad. La falta de control está relacionada con un mal apego al tratamiento, secundario a la percepción del control de la enfermedad, al mal uso de los dispositivos de inhalación o al miedo a los efectos adversos de los corticosteroides, lo que lleva al paciente a un subtratamiento.

Se sabe que el uso de terapias combinadas en un solo dispositivo mejora el control de la enfermedad por diversas razones, una de ellas es el efecto antiinflamatorio de la sinergia CSI/LABA, otra es que el tratamiento de control y rescate en un solo dispositivo favorece el apego y esto, a su vez, reduce los síntomas y el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones.

Fuentes consultadas

- 1.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and prevention, 2022.
- 2.- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Española para el manejo del asma (GEMA 5.0). 2020.
- 3.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021. Manejo integral del asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68(Suppl1):s1-s122.
- 4.- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? Eur Respir J. 2017;50(3):1701103.
- 5.- Domingo C, Rello J, Sogo A. As-needed ICS-LABA in mild asthma: what does the evidence say? Drugs. 2019;79(16):1729-1737.
- 6.- British Thoracic Society, Healthcare Improvement Scotland, National Health Service in Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society / NHS Scotland, 2019. Tomado de <<http://resource.nlm.nih.gov/101772271>>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 7.- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J. 2002;19(1):182-191.
- 8.- Imam SF, Zafar S, Oppenheimer JJ. Single maintenance and reliever therapy in treatment of asthma exacerbations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;129(6):703-708.
- 9.- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med. 2018;378(20):1865-1876.
- 10.- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med. 2018;378(20):1877-1887.
- 11.- Beasley R, Holliday M, Reddel HK et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med. 2019;380(21):2020-2030.
- 12.- Ozseker ZF, Aksu K, Mutlu LC et al. Expert opinion on practice patterns in mild asthma after the GINA 2019 updates: a major shift in treatment paradigms from a long-standing SABA-only approach to a risk reduction-based strategy with the use of symptom-driven (as-needed) low-dose ICS/LABA. Curr Allergy Asthma Rep. 2022;22(10):123-134.
- 13.- Oba Y, Answer S, Maduke T et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;12(12):CD013799.

Biológicos en asma


Ignacio Javier Ansotegui Zubeldia,
Sandra Nora González Díaz,
Carlos Macouzet Sánchez

Introducción

En la actualidad se reconocen diversos fenotipos y endotipos de asma de acuerdo con la presencia o ausencia de inflamación tipo 2 (T2) en las vías respiratorias. Los pacientes con asma y perfil T2-alto tienen una mayor cantidad de interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-13, así como de eosinófilos y mastocitos, y responden a los corticosteroides inhalados, mientras que los T2-bajo no lo hacen. Para clasificar adecuadamente el perfil de asma que presenta el paciente, en T2-alto o T2-bajo, se recomienda la medición y evaluación de biomarcadores específicos.¹

Aún se desconocen los mecanismos específicos de la enfermedad en el asma T2-bajo, pero se ha descrito la participación de citocinas innatas (IL-1, IL-6, IL-8), interferones, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33.²

La inflamación Th2 es mejor comprendida, está promovida principalmente por IL-4, IL-5 e IL-13, secretadas por los linfocitos CD4+ Th2 y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2).³ Existe una conexión estrecha entre la inflamación T2 y la eosinofilia; la IL-5, requerida para la maduración de los eosinófilos y su liberación de la médula ósea, conectando la inflamación T2 y la eosinofílica, que amplifica la inflamación de las vías respiratorias, empeora las exacerbaciones y, probablemente, contribuye a los cambios crónicos de las vías respiratorias en el asma.³



Las guías internacionales de manejo del asma destacan la importancia de lograr y mantener el control con un tratamiento adecuado. Alcanzar el control de la enfermedad representa, para muchos pacientes, un desafío incluso cuando existe un amplio abanico de opciones terapéuticas efectivas. Actualmente, las terapias biológicas son uno de los tratamientos más prometedores, especialmente los anticuerpos monoclonales (mAb),⁴ los medicamentos biológicos actúan sobre vías específicas, por lo que, para decidir el tratamiento más adecuado, es necesario identificar y considerar las alteraciones fisiopatológicas predominantes de cada paciente.

Hasta ahora, existen seis medicamentos biológicos sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del asma: omalizumab para el asma alérgica moderada/grave; dupilumab para asma moderada/grave con fenotipo eosinofílico; mepolizumab, reslizumab y benralizumab para asma dependiente de corticosteroides orales (CSO), y tezepelumab para asma grave.⁴

Terapia anti-IgE

El omalizumab es un anticuerpo IgG1 humanizado recombinante derivado del ADN que se une a la región Fc de la IgE y bloquea su unión a FcεR1, el receptor de IgE de alta afinidad.⁵ Se ha demostrado que este fármaco reduce la IgE libre en un 96%.⁶

En un estudio, el uso de omalizumab permitió disminuir la dosis de corticosteroides inhalados y el número de exacerbaciones en 48 y 41%, respectivamente; mediante un metaanálisis de Cochrane se corroboraron estos hallazgos y se observó mejor capacidad para retirar completamente los CSI (OR 2.50).^{7,8} Otros estudios en subgrupos de sujetos con recuento inicial de eosinófilos ≥ 300 y ≥ 400 células μl encuentran que es útil para limitar las exacerbaciones en 67 y 74%, respectivamente,⁹ y en ensayos clínicos de fase III se encontró que reduce las tasas de exacerbación asmática en 26%.¹⁰

Se ha demostrado una respuesta positiva a omalizumab en pacientes con cifras basales de IgE total bajo (<30 UI/ml) y muy alto (>700 UI/ml), y se sugiere que niveles altos de óxido nítrico exhalado (FeNO) y de eosinófilos en sangre pueden ser predictores de una buena respuesta a omalizumab.¹¹

El omalizumab se encuentra aprobado como tratamiento complementario de mantenimiento para el asma persistente moderada/grave en pacientes mayores de 6 años con prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalérgeno perenne y síntomas que no se controlan adecuadamente con CSI a dosis de 75-375 mg subcutánea cada dos o cuatro semanas.¹²

Terapia anti-IL4/IL-13

Dupilumab es un mAb humanizado dirigido a la subunidad α del receptor de IL-4, compartido con IL-13 y, por lo tanto, inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, impulsores clave de la inflamación mediada por tipo 2. En un ensayo fase III que evaluó dupilumab en dos dosis subcutáneas cada dos semanas (200 mg y 300 mg) en pacientes con ≥ 1 exacerbación en el último año a pesar de la dosis media a alta ICS y hasta dos controladores adicionales, independientemente del recuento de eosinófilos en sangre. En sujetos con eosinófilos más altos (≥ 300 células/ μl), hubo reducciones de 66 y 67% en las tasas de exacerbación con las dosis de 200 mg y 300 mg, respectivamente. En el grupo con eosinófilos de 150 a 300 células/ μl , hubo una reducción significativa sólo en el grupo de dosis de 300 mg en un 44.3%. El FEV1 prebroncodilatador mejoró +140 y +130 ml en ambas dosis del mAb, respectivamente.¹³

En otro estudio diseñado para reducir el uso de CSO, como criterio de valoración secundario, hubo una reducción de las tasas de exacerbaciones graves en 59%. Además, se reportó una reducción de 70.1% en los esteroides orales en comparación con 41.9% en el placebo. El 48% de los pacientes interrumpió por completo el uso de CSO, mientras que en el grupo placebo, solamente el 25% lo hizo.¹⁴

El dupilumab se encuentra aprobado como tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años con asma moderada/grave caracterizada por un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de CSO, con una dosis de 400 o 600 mg (dos inyecciones) subcutánea seguida de 200 o 300 mg en semanas alternas.¹²

Terapia anti-IL-5

El mepolizumab es un mAb IgG1 humanizado que se une con alta afinidad y especificidad a la IL-5 libre, impidiendo que se una a su receptor en los eosinófilos.¹⁵ La eficacia y la seguridad de la variación de dosis en el asma grave fue determinada en un ensayo multicéntrico,¹⁶ encontrando una disminución de 50% en las exacerbaciones graves, así como una reducción de niveles de eosinófilos en sangre y esputo con un efecto dosis-respuesta en el número de eosinófilos en el esputo. Otro ensayo¹⁷ aleatorio, doble ciego, controlado con placebo encontró una reducción de la tasa de exacerbaciones de alrededor de 50%, así como aumento en el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y mejores resultados en el cuestionario de control del asma (ACQ).

En relación con el efecto ahorrador de glucocorticoides, se encontró una reducción significativa de la exacerbaciones y mejor control del asma, lo que permitió reducir el consumo de CSO.¹⁸ Los estudios de farmacovigilancia mostraron un perfil de seguridad favorable del mepolizumab, e indicaron un efecto duradero y estable en el tiempo, lo que respalda el tratamiento en el largo plazo en pacientes con asma eosinofílica.¹⁹

La indicación aprobada para mepolizumab es como tratamiento complementario de mantenimiento para pacientes mayores de 6 años con asma eosinofílica grave a dosis de 100 mg subcutánea cada cuatro semanas (peso corporal ≥ 40 kg); 40 mg subcutánea cada cuatro semanas (peso corporal < 40 kg). Otras dos indicaciones incluyen síndrome hipereosinofílico, granulomatosis eosinofílica con poliangéitis y rinosinusitis crónica con poliposis nasal.¹²

Reslizumab es un mAb IgG4 κ humanizado contra IL-5 que demostró en pacientes mayores de 12 años con una cuenta de eosinófilos en sangre ≥ 400 células/ μ l y ≥ 1 exacerbación en un año recibiendo altas dosis de esteroide inhalado, la reducción de las tasas de exacerbación del asma en 50-59%, siendo particularmente efectivo en sujetos con niveles altos de eosinófilos en sangre a pesar del uso de CSO, con una reducción relativa de 68%.^{20,21}

La indicación aprobada para reslizumab es como tratamiento complementario de mantenimiento de pacientes con asma grave, mayores de 18 años y con fenotipo eosinofílico con dosis de 3 mg/kg intravenoso cada cuatro semanas.¹²

Benralizumab es un mAb IgG1 κ humanizado dirigido a IL-5R α , receptor de IL-5 expresado en eosinófilos y basófilos, que reduce los eosinófilos a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En pacientes adultos que presentaron dos a seis exacerbaciones en el año previo a pesar del uso de CSI a dosis medias a altas y LABA a dosis altas reportó reducción en la tasa de exacerbaciones con la administración de benralizumab.²²

Otros estudios^{23,24} en pacientes con niveles de eosinófilos altos (≥ 300 células/ μ l) y bajos (< 300 células/ μ l) encontraron que benralizumab redujo las exacerbaciones en 36 y

51% en pacientes con eosinófilos altos al aplicarlo cada cuatro y ocho semanas, respectivamente, mientras que, en pacientes con niveles bajos de eosinófilos, redujo las tasas de exacerbación sólo en un 17%.

También se ha reportado que el benralizumab reduce en 70% las exacerbaciones y eleva la mejoría del FEV1 de 57 a 62% del predicho en pacientes con terapia de mantenimiento con CSO y una mediana de recuento de eosinófilos en sangre de 440 a 540 células/ μ l.²⁵

La indicación aprobada para benralizumab es como tratamiento complementario de mantenimiento para pacientes mayores de 12 años con asma grave y fenotipo eosinofílico en dosis de 30 mg subcutánea cada cuatro semanas por tres dosis y posteriormente cada ocho semanas.¹²

Una comparación de terapias anti-IL-5 en pacientes con asma grave reportó que el bloqueo de IL-5 reduce significativamente las tasas anuales de exacerbaciones (40%) y mejora tanto el ACQ-5 como los datos de FEV1, con una ligera mejoría adicional en los efectos medios del tratamiento en pacientes eosinofílicos (>300 eosinófilos/ μ l) con asma grave sin reportarse superioridad de alguno de ellos y con patrones y tasas similares de eventos adversos y eventos adversos graves con los tres fármacos.²⁶

Terapia anti-TSLP

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2 λ) que se une específicamente a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una alarmina derivada de células epiteliales implicada en la patogenia del asma, impidiendo que interactúe con su receptor heterodimérico.²⁷

Un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo demostró que los pacientes con asma grave no controlada que recibieron tezepelumab tuvieron menos exacerbaciones y mejor función pulmonar, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud.²⁸

En otros estudios se observaron reducciones clínicamente significativas en la tasa de exacerbaciones, independientemente del recuento inicial de eosinófilos en sangre u otro biomarcador tipo 2. Tezepelumab demostró mejoría en la función pulmonar en todas las dosis y en las dos dosis más altas para el control del asma.⁴ Múltiples estudios se encuentran en desarrollo para encontrar nuevas indicaciones y determinar la seguridad en el largo plazo.

Fuentes consultadas

- 1.- Narendra D, Blixt J, Hanania N. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332.
- 2.- Chan BCL, Lam CWK, Tam LS, Wong CK. IL33: Roles in Allergic Inflammation and Therapeutic Perspectives. *Front Immunol.* 2019;10:364.
- 3.- Doherty TA, Broide DH. Group 2 innate lymphoid cells: new players in human allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(1):1-11.
- 4.- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-171.
- 5.- Pelaia G, Gallelli L, Renda T et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy.* 2011;4:49-59.
- 6.- Hochhaus G, Brookman L, Fox H et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):491-498
- 7.- Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184-190.
- 8.- Normansell R, Walker S, Milan SJ et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003559.
- 9.- Casale TB, Chipps BE, Rosén K et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy.* 2018;73(2):490-497.

- 10.- Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-316.
- 11.- Casale TB, Luskin AT, Busse W et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1.
- 12.- Doroudchi A, Pathria M, Modena BD. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44-56.
- 13.- Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
- 14.- Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485.
- 15.- Quirce S, Phillips-Angles, Domínguez-Ortega, Barranco P. Biologics in the treatment of severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(suppl1):45-49.
- 16.- Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659.
- 17.- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207.
- 18.- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-1197.
- 19.- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-556.
- 20.- Castro M, Zangrilli J, Wechsler M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366.
- 21.- Corren J, Weinstein S, Janka L et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810.
- 22.- Castro M, Wenzel S, Bleecker E et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879-890.
- 23.- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair R et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141.
- 24.- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127.
- 25.- Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458.
- 26.- Cabon Y, Molinari N, Marin G et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129-138.
- 27.- Corren J, Parnes JR, Wang L et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-946.
- 28.- Gauvreau GM, O'Bryne PM, Boulet LP et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2102-2110.

Immunoterapia específica con alérgenos

Noel Rodríguez Pérez,
Héctor Stone Aguilar,
José Antonio Ortega Martell

Introducción

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es un tratamiento etiológico que consiste en la administración de dosis progresivas de estas sustancias relevantes en individuos alérgicos por vía subcutánea (ITASC) o sublingual (ITASL). Por su parte, el asma alérgica puede explicarse, clínicamente, como la presencia de síntomas inflamatorios característicos asociados con la sensibilización específica a alérgenos. Su definición patogénica implica un estado de desregulación inmune que se traduce en inflamación persistente causada por sobreestimulación de células innatas tipo 2 (ILC2), linfocitos T CD4 tipo 2 (LTh2),¹ mastocitos, eosinófilos y basófilos, seguido de liberación e influjo de interleucinas (IL) proinflamatorias como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, lo que induce a los linfocitos B (LB) a realizar cambio de isotipo hacia LB épsilon y producción de inmunoglobulina E (IgE) específica para alérgenos ambientales.^{2,3}

La ITA está considerada el único recurso terapéutico con efecto modificador de la historia natural del asma alérgica. Múltiples estudios han demostrado efectos rápidos y tardíos de la ITA al cambiar los mecanismos intrínsecos de la inflamación alérgica, lo que conduce a un estado de tolerancia inmune y mejoría clínica en el largo plazo: mejor calidad de vida, reducción de los síntomas de asma y menor necesidad de uso de medicamentos controladores y de rescate.^{4,5} Tanto en estudios doble ciego controlados con placebo como en estudios retrospectivos se ha encontrado que se requiere de, al menos, tres años de tratamiento continuo para obtener los beneficios de la ITA en el largo plazo.^{6,7}

En este capítulo se revisan los mecanismos, la eficacia y la seguridad de la ITA en asma alérgica, especialmente en niños, sus indicaciones y contraindicaciones, así como el diagnóstico etiológico.

Mecanismo de acción

La inmunoterapia específica con alérgenos empezó a utilizarse desde hace más de 100 años,⁸ y actualmente se considera la única intervención capaz de modificar la historia natural de las enfermedades alérgicas.^{9,10} El cambio del sistema inmunológico de una respuesta de hipersensibilidad alérgica mediada por IgE hacia la tolerancia inmunológica específica para un alérgeno, depende de las modificaciones que se logren en el comportamiento de diferentes células inmunológicas (**Tabla 1**).¹¹

Tabla 1. Mecanismos de acción de la inmunoterapia

Inducir tolerancia hacia un alérgeno específico:	
<ul style="list-style-type: none">↑ Linfocitos Treg↑ Linfocitos Breg↑ IL-10, TGF-β, IgG4↑ DC tolerogénicas	<ul style="list-style-type: none">↓ DC inflamatorias↓ Mastocitos, basófilos↓ Eosinófilos↓ Linfocitos Th2↓ IgE específica↓ Linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17, Th22

En la inducción de tolerancia hacia un alérgeno específico se activan mecanismos celulares y moleculares, como el aumento de células reguladoras T (Treg) y B (Breg), el incremento en la actividad de células dendríticas (DC) tolerogénicas y más producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF- β). Estos cambios disminuyen la actividad de células dendríticas inflamatorias, de linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22, mastocitos, basófilos y eosinófilos; también reducen la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica para el alérgeno y favorecen el cambio de isotipo hacia inmunoglobulina G4 (IgG4).

Fuente: elaboración del Doctor José Antonio Ortega Martell.

Entre los cambios que ocurren durante el tratamiento con ITA se encuentra, especialmente, la activación de células reguladoras (linfocitos T reg, linfocitos B reg, células linfoides innatas reguladoras y células dendríticas tolerogénicas) tanto en la periferia como en los centros foliculares linfoides, e inducen un ambiente de tolerancia inmunológica mediante citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-35 y TGF- β , así como moléculas de contacto directo como CTLA-4 y PD-1, que aumentan el umbral de respuesta de células efectoras proinflamatorias (células dendríticas proinflamatorias, células linfoides innatas tipo 2, mastocitos, basófilos, eosinófilos) además de inducir cambios en las subpoblaciones de linfocitos Th disminuyendo la cantidad y actividad de linfocitos Th2 (en especial las subpoblaciones Th2A) así como de Th1, Th9, Th17 Th22.¹²

El efecto de este tratamiento también se refleja en el comportamiento de los linfocitos B, que además de transitar hacia linfocitos B reguladores, disminuyen la producción de IgE, cambiando el isotipo hacia IgG4 e IgA, las cuales, a pesar de ser específicas para el alérgeno, tienen un efecto inhibitor por competencia al unirse a sus receptores en las células efectoras proinflamatorias (**Figura 1**).¹³

Existen dos rutas disponibles para la administración de la inmunoterapia específica, la subcutánea y la sublingual y se investigan nuevas vías epicutánea y la intralinfática. También se encuentran en desarrollo

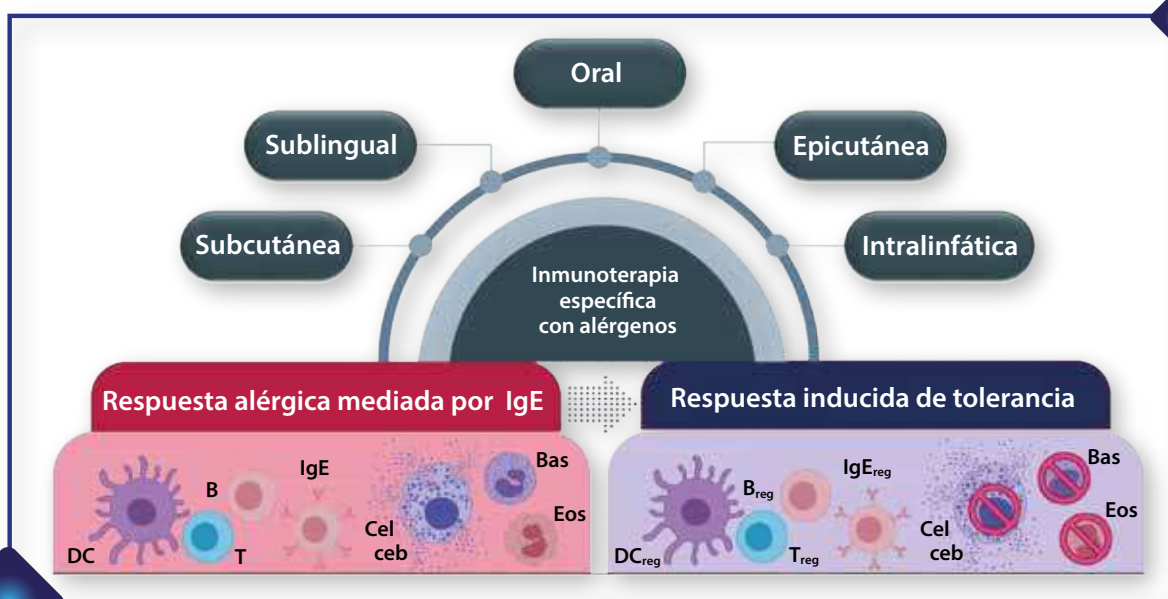


Figura 1. Resumen esquemático del proceso que ocurre para cambiar la respuesta alérgica mediada por IgE hacia una respuesta de tolerancia inmunológica inducida. La inmunoterapia específica puede ser administrada por diferentes rutas (subcutánea, sublingual, oral, epicutánea o intralinfática), lo que favorece la transición de una respuesta alérgica mediada por IgE hacia una respuesta inducida de tolerancia inmunológica hacia ese alérgeno. Fuente: elaboración de los autores.


el uso de adyuvantes y modificaciones en los extractos que ayuden a disminuir su alergenicidad, manteniendo o mejorando su inmunogenicidad hacia la tolerancia).¹⁴

Eficacia

La farmacoterapia ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del asma, aunque se limita al control de los síntomas en el corto plazo por lo que su uso debe mantenerse por tiempo prolongado, debido a que no afecta los mecanismos patogénicos subyacentes que caracterizan al asma alérgica y los síntomas suelen reaparecer después de suspender los medicamentos.¹⁵ En contraste, la ITA es, en la actualidad, el único tratamiento etiológico con efecto curativo para asma alérgica al modificar los mecanismos proinflamatorios intrínsecos característicos.¹⁶ La ITA se considera entonces la única estrategia de tratamiento con efecto modificador para las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, induciendo un estado duradero de tolerancia inmunológica y clínica del alérgeno causal y ha demostrado, además, una relación costo-beneficio positiva en el largo plazo.¹⁷

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr el control de los síntomas y la inflamación subyacente de las vías respiratorias, reduciendo así el riesgo de exacerbaciones y efectos secundarios relacionados con la farmacoterapia, además de prevenir el progreso del daño bronquial obstructivo permanente.¹⁸

Existe fuerte evidencia, basada en metaanálisis y análisis sistematizados de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo (DCCP) de que la ITA, como tratamiento adyuvante



a la farmacoterapia, reduce la necesidad de tratamiento sintomático y controlador, mejora el control del asma y la calidad de vida,^{17,19,20} reduce el riesgo de progresión de rinitis alérgica a asma o retrasa el tiempo de inicio de los síntomas en niños que presentan sólo síntomas de rinitis alérgica, además de que previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones,²¹ y su efecto se mantiene por años después de suspender el tratamiento.^{7,22}

Si bien es cierto que los estudios DCCP son el estándar de oro para investigar el efecto benéfico y la seguridad de un tratamiento, los estudios de evidencia retrospectiva en condiciones de vida real del paciente, en ambientes no controlados, agregan calidad de evidencia y confirman los resultados de estudios controlados realizados en ambientes ideales.⁶ En 2022, Fritzsching colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectiva (REACT), incluyó 46,024 pacientes tratados con ITA y estudios controlados y comparados 1:1 con pacientes control tratados sólo con farmacoterapia por dos años con seguimiento a cinco años, demostrando que aquellos que recibieron tratamiento por más de tres años, tuvieron una reducción consistente en el número de prescripciones para asma, mayor índice de reducción de pasos en el control del asma ($p < 0.0001$) y menor índice de exacerbaciones de asma severa ($p < 0.05$).⁶

Con el propósito de evaluar la efectividad y adherencia a la ITA, Vogelberg y colaboradores analizaron de forma retrospectiva cohortes de bases de datos de prescripción en Europa²² y Alemania²³ para conocer la eficacia en el largo plazo y el apego a la ITA mediante bases de prescripciones de medicamentos en pacientes con ITA y prescripciones de ITASC e ITASL. La ITA resultó más efectiva en reducción del progreso de rinitis alérgica y de asma; además, el tiempo de inicio de asma fue más prolongado en los pacientes con rinitis alérgica que recibieron ITA comparados con tratamiento farmacológico.²² Aunque el apego a la ITA fue reduciéndose a lo largo de los tres años recomendados, se mostró más alta para ITASC que para ITASL.²³

Estos resultados han sido comprobados en diversos metaanálisis en adolescentes y adultos, en los que la ITA, (ITASC e ITASL), es eficaz en pacientes con asma alérgica inducida por ácaros dermatofagoides y pólenes, sobre todo cuando está asociada a rinitis alérgica.^{17,24,25}

Las guías nacionales e internacionales como GUIMIT (Guía Mexicana de Inmunoterapia) y GINA (Global Initiative for Asthma), ambas basadas en la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), recomiendan a la ITA como tratamiento adyuvante a medicamentos controladores y sintomáticos en pacientes con asma controlada (volumen máximo de aire espirado en el primer segundo, FEV1 >70% del valor preestablecido) que sean alérgicos a ácaros dermatofagoides^{26,27} y en pacientes con rinitis y asma alérgicas sensibilizados a pólenes.⁹

Para asegurar la eficacia y seguridad de la ITA, la decisión de prescribirla debe basarse en la presencia de síntomas persistentes a pesar del uso de farmacoterapia según las guías de tratamiento, que se disponga de alérgenos de alta calidad, exista contacto con alérgenos relevantes y se presenten síntomas clínicos en consecuencia y, además, que los candidatos a tratamiento sean diagnosticados y seleccionados por especialistas. Se recomienda elegir alérgenos debidamente regulados y estandarizados y utilizar la dosis de mantenimiento efectiva recomendada de cada alérgeno en un rango de 5 a 20 µg del alérgeno mayor.²⁸

La mayoría de los estudios analizados para el posicionamiento de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica demostraron una clara relación dosis-respuesta respecto a cambios clínicos (13 de 15) y cambios inmunológicos (9 de 10) con calidad de evidencia de moderada a alta. Se demostró también una relación dosis-efectos adversos (EA) sólo para ITASC.²⁹

Como ya se mencionó, el apego al tratamiento durante un periodo mínimo de tres años es fundamental para su eficacia:³⁰ la falta de apego y la interrupción prematura son un problema frecuente y bien conocido por los

especialistas en alergia. Tanto la atención centrada en el paciente, como la comunicación con información basada en evidencia, la toma de decisiones compartida y el tomarse el tiempo para establecer un vínculo de confianza y corresponsabilidad con el paciente aumentan la seguridad y el apego al tratamiento.³¹

Eficacia de la inmunoterapia en niños y adultos mayores

El asma alérgica es la enfermedad de vías respiratorias bajas más frecuente en niños. Alrededor de 70% de los niños con asma está sensibilizado a alérgenos ambientales, en especial a los ácaros dermatofagoides y a los pólenes,^{32,33} lo que la hace una patología ideal para tratamiento etiológico.

Mediante diversos metaanálisis sobre el uso de ITA en niños con asma,^{17,34} que a pesar de la heterogeneidad en los parámetros de los estudios abarcados (inclusión de niños menores de 4 años o pacientes con asma muy leve),^{35,36} muestran los beneficios de ITA, incluyendo reducción y, eventualmente, suspensión del uso de corticosteroides.³⁷

Aunque no existe un límite definido para el uso de ITA en los extremos de la vida, las diferentes guías recomiendan, por consenso de expertos, evitar el uso de ITA en niños muy pequeños y en adultos mayores. Aunque algunos estudios de respuesta inmune en poblaciones entre 1 y 4 años (en inmunodesarrollo) y 20 a 93 años (en inmunosenescencia) no muestran diferencia con respecto a la respuesta tipo Th2.^{38,39}

Actualmente, los resultados obtenidos por estudios DCCPA,⁴⁷ y estudios de cohorte retrospectivos²² son suficientemente sólidos como para incluir a la ITA como opción de tratamiento adyuvante en niños y adultos mayores con asma alérgica y como tratamiento efectivo en el largo plazo, con efecto preventivo y potencial de detener o retrasar la marcha atópica en niños.

Seguridad

La inmunoterapia con alérgenos se considera un recurso terapéutico seguro y efectivo en manos de especialistas en alergia. Aunque la probabilidad de que se presenten complicaciones como reacciones sistémicas y anafilaxia es baja, y la posibilidad de reacciones graves o fatales es en extremo improbable, deberán tomarse las precauciones necesarias para minimizar dicha probabilidad.⁴⁰

El riesgo de reacciones sistémicas y anafilaxia inducidas por ITA se calcula entre 0.06 a 3.7% y depende de varios factores, entre los que se incluyen la calidad de los alérgenos utilizados, el grado de sensibilidad del paciente y la severidad del asma, pudiendo aumentar hasta en un 33% en pacientes altamente sensibilizados.⁴¹ La Encuesta Nacional sobre Reacciones Sistémicas Graves y Reacciones Fatales en Estados Unidos reporta una en 160,000 y una en 7.2 millones de dosis aplicadas, respectivamente. La mayoría de las reacciones se dio en pacientes diagnosticados con asma severa y ocurrieron en los primeros 30 minutos de aplicadas las dosis.⁴²

No se han reportado casos de anafilaxia fatal asociados con ITASL y los casos de reacciones sistémicas son raros. En cambio, las reacciones locales se reportan con relativa frecuencia, principalmente prurito bucofaríngeo y algunos casos de esofagitis eosinofílica que se resuelven al cambiar la vía de administración.⁴³ De esta manera, al comparar el riesgo-beneficio de la ITA con la farmacoterapia y con los cuidados necesarios para evitar factores desencadenantes, los efectos benéficos en el largo plazo sobrepasan los posibles riesgos de efectos adversos de la ITA.^{17,22}

Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

La ITA es un claro ejemplo de medicina personalizada y está indicada en aquellos pacientes, niños de 6 a 14 años y adultos con asma persistente moderada, que muestran una relación inequívoca entre el contacto con alérgenos y síntomas de asma, demostrada por la presencia de anticuerpos específicos IgE contra alérgenos relevantes y no sólo por la presencia de una prueba positiva.^{44,52}

La ITA personalizada se basa en la identificación de los alérgenos clínicamente relevantes, uno o más, y deben considerarse el tipo y la gravedad de los síntomas, la duración y la época del año en que son inducidos, el grado de impacto en la calidad de vida (QoL) y la dificultad que conlleva evitar los alérgenos.^{9,26}

La inmunoterapia, tanto por vía subcutánea como sublingual, está indicada en pacientes con asma alérgica leve/moderada bien controlados (NE 1b, grado A). Por su parte, algunas preparaciones sublinguales (líquido o tableta HDM-SLIT), por su alto perfil de seguridad, son una opción en casos graves o parcialmente controlados de asma, cuando los beneficios esperados pueden superar los riesgos potenciales (NE 2b, grado B).²⁶

Contraindicaciones

Estudios prospectivos de ITASL²⁸ y estudios retrospectivos⁴⁵ en mundo real de ITASC muestran un balance francamente positivo a favor de la ITA. Sin embargo, existen algunas contraindicaciones relativas o temporales, como el inicio de ITA durante el embarazo, uso de β -bloqueadores, enfermedades autoinmunes, neoplásicas e inmunodeficiencias mal controladas o en recaída,²⁶ el asma no controlada, tanto en niños como adultos, se considera el principal factor de riesgo independiente de reacciones adversas graves y fatales^{40,46} y podría considerarse una contraindicación temporal de la ITA, hasta que se tenga un control adecuado del asma.⁴⁷

Se considera mala praxis la indicación de ITA por médicos sin entrenamiento apropiado, así como su indicación para fines diferentes al tratamiento de enfermedades mediadas por IgE.

Diagnóstico etiológico de asma alérgica

Para indicar ITA en pacientes con asma alérgica es fundamental identificar el alérgeno causal, ya que sólo podrá indicarse este tratamiento en pacientes que muestren evidencia de alergia a alérgenos relevantes. Tradicionalmente se aceptan las pruebas *in vivo* (cutáneas: roncha >3 mm) o *in vitro* (cuantificación de IgE específica: >0.35 kU/l) para diagnosticar sensibilidad o alergia a antígenos completos.^{9,26,27} Sin embargo, la mayoría de los pacientes con asma alérgica están polisensibilizados y muchos de ellos son polialérgicos.⁴

En pacientes polisensibilizados o polialérgicos, la medicina personalizada mediante el diagnóstico molecular o "diagnóstico resuelto por componentes" puede identificar con mayor precisión alérgenos mayores con relevancia clínica para prescripción de ITA a la medida, también puede ayudar a identificar pacientes sensibilizados a alérgenos menores o de reacción cruzada y que, por lo tanto, pueden mostrar una respuesta inmune diferente. Incluso puede identificar pacientes con riesgo de reacciones adversas graves.⁴⁸

Aunque no han sido completamente validadas, se han propuesto varias pruebas diagnósticas, como biomarcadores, con el propósito de identificar pacientes con asma alérgica. Un biomarcador es una molécula presente en el paciente, o fenómeno fisiológico, que sirve como indicador medible de la presencia/ausencia y gravedad de distintas enfermedades o de la respuesta a un tratamiento específico con puntos de corte claros y que permiten vincular un mecanismo subyacente a un fenotipo o endotipo de una enfermedad.⁵¹ Los cambios celulares, bioquímicos o moleculares en pacientes alérgicos que son medibles en piel, sangre, esputo o secreciones nasales pueden ser considerados como biomarcadores, incluyendo IgE total (IgEt), IgE-alérgeno específica (IgEe) demostrada en pruebas *in vivo* e *in vitro*, cifras elevadas de eosinófilos en sangre y esputo, medición de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico), activación de basófilos y niveles séricos de periostina en adultos.⁵⁰

Así mismo, aunque no están del todo aceptados como marcadores de evaluación de mejoría clínica de ITA, la EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) propone algunos como: incremento en niveles séricos de IgG4 alérgeno-específica como marcador de apego al tratamiento, así como la relación de IgEe/IgEt, unión facilitada de IgE a antígeno (IgE-FAB) y factor bloqueador de IgE (IgE-BF), que deberán validarse para su uso clínico estandarizado.⁵¹

Conclusiones

Al poseer el potencial de modificar los mecanismos intrínsecos de la inflamación alérgica, la ITA está considerada como el tratamiento etiológico de primera línea como adyuvante al tratamiento farmacológico antiinflamatorio para el control de los síntomas en el largo plazo, reducción y eventualmente suspensión del uso de corticosteroides y medicamentos sintomáticos, interrumpir la marcha atópica y prevenir nuevas sensibilizaciones en niños.

La ITA, en sus dos formas de aplicación autorizadas (SC y SL), es un recurso terapéutico seguro y eficaz en niños y adultos con asma alérgica cuando se utiliza en forma apropiada por personal debidamente capacitado y certificado.

Fuentes consultadas

- 1.- Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):121-125.
- 2.- Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429-440.
- 3.- Stokes Peebles R, Aronica MA. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma. *Clin Chest Med.* 2019;40(1):29-50.
- 4.- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl25):1-101.
- 5.- Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):791-801.
- 6.- Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;13:100275.
- 7.- Penagos M, Durham SR. Allergen immunotherapy for long-term tolerance and prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):802-811.
- 8.- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1953;4(4):285-288.
- 9.- Bousquet J, Pfaar O, Togias A et al. 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102.
- 10.- Agache I, Lau S, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-873.
- 11.- Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int.* 2020;69(4):549-560.
- 12.- Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front Pediatr.* 2017;5(82):1-9.

- 
- 13.- Vizzardelli C, Gindl M, Roos S et al. Blocking antibodies induced by allergen-specific immunotherapy ameliorate allergic airway disease in a human/mouse chimeric model. *Allergy*. 2018;73(4):851-861.
 - 14.- Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2022;1-12.
 - 15.- Nakagome K, Nagata M. Allergen immunotherapy in asthma. *Pathogens*. 2021;10:1406.
 - 16.- Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International consensus on allergy immunotherapy II: mechanisms, standardization and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358-368.
 - 17.- Dhami S, Sakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1825-1848.
 - 18.- Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018;10(7):579-593.
 - 19.- Eremija J, Carr TF. Immunotherapy for asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(05):709-719.
 - 20.- Wahn U, Bachert C, Heinrich J et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019;74(3):594-604.
 - 21.- Tosca MA, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(Suppl24):46-48.
 - 22.- Vogelberg C, Klimek L, Brügggenjürgen B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy*. 2022;77:3584-3592.
 - 23.- Vogelberg C, Brügggenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:817-827.
 - 24.- Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I et al. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma*. 2021;58(2):223-230.
 - 25.- Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD011293.
 - 26.- Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N et al. GUIIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(Suppl1):1-105.
 - 27.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2019.
 - 28.- Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(Suppl1):S1-S55.
 - 29.- Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on "dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy". *Allergy*. 2011;66(10):1345-1359.
 - 30.- Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):1027-1031.
 - 31.- Larenas-Linnemann D. Long-term adherence strategies for allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(4):299-304.
 - 32.- Licari A, Castagnoli R, Brambilla I et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31(2):44-55.
 - 33.- Passalacqua G, Landi M, Peroni DG. Allergen immunotherapy for pediatric asthma: current evidence and knowledge gaps. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(2):162-167.
 - 34.- Đuri-Filipovi I, Caminati M, Kostić G et al. Allergen specific sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis. *World J Pediatr*. 2016;12(3):283-290.
 - 35.- De Vos G, Viswanathan S, Pichardo Y et al. A randomized trial of subcutaneous allergy immunotherapy in inner-city children with asthma less than 4 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(2021):367-377.
 - 36.- Papadopoulos NG, ustovi A, Cabana MD et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:7-16.
 - 37.- Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:942-949.
 - 38.- Ridolo E, Rogkakou A, Ventura MT et al. How to fit allergen immunotherapy in the elderly. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:17.
 - 39.- Jones SM, Kim EH, Nadeau KC et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2022;399(10322):359-371.
 - 40.- Bernstein DI, Epstein TG. Managing risk of anaphylaxis in patients receiving allergen immunotherapy: Assessing benefit versus risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):884-886.
 - 41.- Bernstein DI, Epstein TG. Safety of subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(4):267-271.
 - 42.- Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss GM, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2021):64-69.
 - 43.- Egan M, Atkins D. What is the relationship between eosinophilic esophagitis (EoE) and aeroallergens? Implications for allergen immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(8):43.
 - 44.- Tabar AI, Delgado J, González-Mancebo E et al. Recent advances in allergen-specific immunotherapy as treatment for allergic asthma: a practical overview. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(6):496-514.
 - 45.- Devillier P, Demoly P, Molimard M. Allergen immunotherapy: what is the added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? *Exp Rev Respir Med*. 2020;14(5):445-452.
 - 46.- De Filippo M, Votto M, Caminiti L et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(Suppl1):27-30.
 - 47.- Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:45.
 - 48.- Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):831-843.
 - 49.- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K et al. Toward Clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-1851.
 - 50.- Breiteneder H, Peng YQ, Agache I et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-3068.
 - 51.- Shamji MH, Kappen JH, Akdis M et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. 2017;72(8):1156-1173.
 - 52.- Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(1):3-51.

Probióticos y prebióticos

Pablo Moreno,
Gabriel Vinderola

Introducción

Desde hace más de 30 años se ha acumulado evidencia sobre la capacidad de ciertos microorganismos, viables o no, así como de ingredientes alimentarios, para modificar la composición y función de la microbiota intestinal y la respuesta inmune local y sistémica. El término "bióticos" es la denominación colectiva de los términos probióticos, prebióticos, sinbióticos y postbióticos, cuyas características se describen a continuación.

Probióticos

Los probióticos han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002) y el grupo de expertos de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, por sus siglas en inglés) como "microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto benéfico sobre la salud".¹

La definición de probióticos implica tres aspectos: que se trate de un microorganismo o mezcla de microorganismos definida microbiológicamente (conocer el género, la

especie y la cepa), que estén vivos al momento de ser consumidos y que exista al menos un estudio clínico de eficacia que demuestre sus efectos benéficos.² Los probióticos pueden estar presentes como suplementos alimenticios (en cápsulas, pastillas, polvos para disolver o suspensiones acuosas) o incorporados en alimentos o fórmulas infantiles.³

En el contexto microbiológico, por ejemplo, *Lactobacillus rhamnosus* GG representa uno de los probióticos con mayor evidencia científica que respalda su uso, incluso en el contexto del manejo de alergias. *Lactobacillus* indica el género, *rhamnosus* la especie y GG la cepa.⁴ La denominación de cepa permite localizar la evidencia científica publicada en bases como www.pubmed.com, www.sciencedirect.com o www.scopus.com, entre otros.

Prebióticos

En 1995, en el *Journal of Nutrition*, Glenn Gibson y Marcel Roberfroid introdujeron el término prebiótico.⁵ Desde entonces se considera que la microbiota del intestino humano desempeña un papel importante en la salud del huésped, existiendo interés en la manipulación de la composición de la microbiota hacia una comunidad potencialmente más saludable. En sus trabajos, Gibson y Roberfroid intentaron promover géneros de bacterias como *Bifidobacterium*, uno de los principales en el intestino de niños sanos y que se percibía capaz de ejercer propiedades promotoras de la salud. En este contexto, definieron a los prebióticos como "ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de determinadas especies bacterianas que ya residen en el colon".

La ingesta de prebióticos puede modular considerablemente la microbiota colónica, aumentando el número de bacterias específicas y cambiando su composición. Los oligosacáridos no digeribles en general, y los fructooligosacáridos (FOS) en particular, son prebióticos. Algunos ejemplos con efectos benéficos demostrados son la inulina, los galactooligosacáridos (GOS) y los FOS, entre otros.⁶ Cabe recordar que los más de 200 oligosacáridos de leche materna (HMO, por sus siglas en inglés), son los primeros prebióticos a los que el bebé se ve expuesto con la lactancia.⁷

Se ha demostrado que los prebióticos estimulan el crecimiento de bifidobacterias endógenas que, tras un corto periodo de alimentación, se convierten en predominantes en las heces humanas. Además, estos prebióticos modulan el metabolismo de los lípidos, probablemente a través de los productos de la fermentación. En 2017, en el marco de un exponencial crecimiento del conocimiento sobre la microbiota, sabiéndose ya que los lactobacilos y las bifidobacterias no son los únicos microorganismos benéficos naturalmente residentes en el intestino, y que otras microbiotas pueden ser moduladas por prebióticos específicos, se publicó un consenso bajo la autoría liderada por Glenn Gibson como miembro de la ISAPP.

Este consenso amplía el concepto de prebióticos al definirlos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped, que le confiere un beneficio para la salud".⁶ Así, esta definición más moderna incluye sustancias no-carbohidratos (como compuestos fenólicos y fitoquímicos), diversas categorías de alimentos y otras regiones anatómicas distintas del tracto gastrointestinal, pero se mantuvo el requisito de que los mecanismos selectivos mediados por la microbiota y los efectos beneficiosos para la salud deben ser documentados. El objetivo de este consenso es generar un uso apropiado del término "prebiótico", de tal modo que pueda lograrse coherencia y claridad en los informes de investigación, en la comercialización de los productos y en la normatividad sobre estos.

Sinbióticos

En 2020, la ISAPP publicó su definición consenso sobre sinbióticos, estipulando que son una mezcla de microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por microorganismos del huésped, que ejercen un efecto benéfico cuando son administrados en cantidades adecuadas.⁸ Una primera observación es la denominación "sinbiótico", en lugar de "simbiótico". Este neologismo⁹ busca representar el verdadero significado del término, un prebiótico y un probiótico, administrados juntos, pueden ejercer sus efectos benéficos de forma independiente sin establecer necesariamente una simbiosis, como el concepto ecológico supone. En ese sentido, la ISAPP reconoce que puede haber sinbióticos complementarios y sinbióticos sinérgicos, tratándose de la administración de un microorganismo vivo y un sustrato no digerible que ejercen un efecto benéfico cuando son administrados en forma conjunta, pero que no poseen estudios individuales que permitan clasificarlos como probiótico y prebiótico, respectivamente.

Postbióticos

Para completar la denominación de bióticos, es necesario referirse a los postbióticos, un término más reciente que se refiere a un fenómeno ampliamente reconocido en el campo de los probióticos y de los alimentos funcionales: ciertos microorganismos, incluso inactivados o en su forma no viable, y junto con sus fragmentos celulares, metabolitos o productos de la fermentación, son también capaces de ejercer efectos benéficos. Al reconocer la necesidad de unificar los diferentes términos utilizados en la bibliografía científica (por ejemplo, *heat-killed probiotics*, *thyn dallized probiotics*, *ghostbiotics* o *paraprobiotics*) se propuso el término postbiótico (*postbiotic*).

El panel de especialistas de ISSAP definió que un postbiótico es "una preparación de microorganismos inanimados (no viables) y/o sus componentes, que confiere un beneficio para la salud del huésped".¹⁰ Es importante señalar que, para cumplir con esta definición, es necesaria la presencia, en el producto final, de células no viables o de fragmentos celulares de la o las cepas en cuestión, mientras que la presencia de los metabolitos de la fermentación es opcional.

Por ejemplo, un cultivo microbiano puro e inactivado, o un producto fermentado inactivado cumplirían con los requisitos de postbiótico si poseen efectos benéficos demostrados por al menos un estudio clínico, en tanto que un sobrenadante libre de células, vacunas o fagos para terapias fágicas quedan fuera del alcance de este concepto. Ningún ente regulatorio ha adoptado aún el término postbiótico; sin embargo, ya existen en el mercado productos, como fórmulas infantiles, que incorporan prebióticos y postbióticos,¹¹ o productos con base en lactobacilos inactivados para el manejo de diarreas infantiles,¹² señalando una vez más que los aspectos regulatorios están generalmente por detrás de los desarrollos tecnológicos y de la frontera de la ciencia.

Es importante comentar que los postbióticos, al tratarse de microorganismos inactivados o sus fracciones celulares, son incapaces de reproducirse y generar, eventualmente, infecciones en poblaciones inmunosuprimidas o en las que la barrera intestinal no está todavía adecuadamente fortalecida, por lo que ofrecerían posibilidades de intervención nutricional en casos donde la translocación continúe siendo un tema de preocupación. Además, al tratarse de productos con microorganismos no viables, podrían tener una vida útil más extendida, sin necesitar cadena de frío para su logística y llegar a regiones geográficas más apartadas y con menos acceso a los avances médicos.

Fines terapéuticos y prevención

Aunque el uso de los probióticos con fines terapéuticos se remonta a los inicios de la medicina tradicional, gran parte de su investigación se debe a Élie Metchnikoff (1845-1916), premio Nobel de Medicina en 1908, quien sostenía que "la autointoxicación, el envenenamiento debido a los indómitos bacilos de la putrefacción que hay en el intestino grueso es, con toda seguridad, una de las causas del endurecimiento de las arterias, la causa de que envejecamos tan rápidamente". Sugirió que podría retrasarse el envejecimiento al modificar la "flora intestinal" (actualmente denominada microbiota) mediante el empleo de microbios útiles para sustituir a los que tienen acción potencialmente nociva como el *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas causadas por la digestión de proteínas (fenoles, indoles, amoniaco).

Aun cuando el sustento científico para su uso en el tratamiento de las distintas enfermedades de origen alérgico es discutible, la Organización Mundial de Alergia (WAO) convocó en 2015 a un panel de expertos para desarrollar directrices en recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de probióticos en la prevención de la alergia,¹³ y concluyó que la evidencia disponible actualmente no indica que la suplementación con probióticos reduzca el riesgo de desarrollar alergia en los niños.

Sin embargo, considerando todos los resultados críticos en este contexto, el panel de directrices de WAO determinó que existe un beneficio neto probable del uso de probióticos que resulta principalmente de la prevención del eczema. El panel de guías de la WAO sugiere: a) usar probióticos en mujeres embarazadas con alto riesgo de tener un hijo alérgico; b) el uso de probióticos en mujeres que amamantan a bebés con alto riesgo de desarrollar alergia y c) el uso de probióticos en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia. Todas las recomendaciones son condicionales y están respaldadas, aunque por evidencia de bajo nivel.¹³

Estas directrices están orientadas a la prevención de las enfermedades alérgicas, por lo que podrían extrapolarse a la prevención y tratamiento del asma, si se considera que el asma asociada a pruebas cutáneas y/o inmunoglobulina E (IgE) específica elevada contra alérgenos comunes del medio ambiente ocurre en 53 a 69% de los casos.^{14,15} Una respuesta inmunitaria de tipo 2 suele sustentar las sibilancias y el asma.

Existe evidencia de que ciertas cepas probióticas pueden mejorar los resultados del asma en los niños. Por lo tanto, los probióticos orales podrían utilizarse como tratamiento adicional para pacientes con asma, pero la elección debe basarse en pruebas documentadas. Los beneficios asociados con la suplementación con probióticos dependen de los mecanismos de acción multifacéticos, pero al momento se desconoce su impacto neto.

Maldonado Galdeano y colaboradores revisaron los efectos beneficiosos de los probióticos en humanos.¹⁶ Después de la administración, los probióticos orales interactúan con las células epiteliales intestinales (IEC) y las células inmunocompetentes a través de los receptores tipo Toll. Esta interacción estimula la síntesis de mediadores, citocinas y quimiocinas. En particular, la proteína 1 quimioatrayente de macrófagos, liberada por las IEC, induce la activación de la inmunidad de la mucosa, sostenida por el aumento de las células secretoras de inmunoglobulina A de los tejidos de la mucosa. Los probióticos también activan y estimulan a las células T reguladoras para que liberen IL-10, la principal citocina reguladora y antiinflamatoria.¹⁷ Además, los probióticos consolidan la barrera intestinal al aumentar las mucinas, las moléculas de unión estrecha y las células caliciformes y de Paneth, modulan la microbiota intestinal asegurando la homeostasis e inhibiendo el crecimiento de patógenos.¹⁸

Por lo tanto, los probióticos podrían representar una interesante estrategia natural de prevención y tratamiento, quizá al ampliar la respuesta de tipo 1, regular a la baja la producción de IgE y reforzar la respuesta inmunitaria para combatir las infecciones.^{19,20}

La revisión sistemática de Das y colaboradores²¹ sobre el uso adicional de probióticos en la alergia respiratoria, en la que incluyeron 12 estudios con 995 participantes (547 para tratamiento y 488 como controles), encontró que la suplementación con probióticos mejoró significativamente la calidad de vida (QoL) en sujetos que padecían rinitis alérgica, prolongó el periodo libre de ataques de asma y redujo las exacerbaciones anuales de la rinitis. Sin embargo, hubo una gran heterogeneidad entre los ensayos.

Meirlaen y colaboradores²² realizaron una revisión narrativa sobre la prevención y el manejo de niños con asma y rinitis alérgica mediante el uso de probióticos, prebióticos y sinbióticos, encontrando poca evidencia de su utilidad en asma y rinitis alérgica, en tanto que Chen y colaboradores,²³ mediante un metaanálisis de probióticos para las alergias respiratorias en niños que incluyó 15 ensayos controlados aleatorios con 1,388 pacientes, demostraron que los probióticos mejoraron la calidad de vida y redujeron la gravedad de los síntomas; sin embargo, se requiere de investigación adicional para explicar a fondo los mecanismos de acción y brindar evidencia sólida sobre la utilidad de estos bióticos. La heterogeneidad de la metodología y la considerable cantidad de cepas probióticas utilizadas en estos estudios reduce su utilidad como evidencia.

Por su parte, Rose y colaboradores²⁴ investigaron la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus* GG para prevenir la sensibilización y el asma en 131 bebés (de 6 a 24 meses de edad) en riesgo, con al menos dos episodios de sibilancias y antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica. En el estudio, que incluyó un brazo de placebo, se encontró una significativa reducción en el número de sensibilizaciones tanto después de seis meses como de un periodo igual de seguimiento adicional. Además, los sujetos con sensibilización preexistente expresaron menos quejas de asma.

Miraglia Del Giudice y colaboradores²⁵ evaluaron el efecto de la administración oral de *Lactobacillus reuterii* sobre la inflamación de las vías respiratorias en 50 niños (de 6 a 14 años) con asma leve persistente y alergia a los ácaros del polvo doméstico a lo largo de dos meses, encontrando una disminución significativa de los valores fraccionados de óxido nítrico exhalado (FeNO) y los niveles de IL-2, así como un aumento de los niveles de IL-10. Esto demuestra que *L. reuterii* amortigua la inflamación tipo 2 en niños con asma.

La investigación sistemática de los efectos de una mezcla de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum* BB536, *Bifidobacterium infantis* M-63 y *Bifidobacterium breve* M-16V) en 40 niños con rinitis alérgica estacional y asma intermitente a lo largo de un mes, encontró reducción en los síntomas respiratorios y mejoramiento en los resultados del QoL, mientras que el grupo de placebo experimentó un empeoramiento de los síntomas y del QoL.²⁶

Otro estudio aleatorizado iraní analizó los efectos de la suplementación por seis meses con un compuesto sinbiótico que contenía *Bifidobacterium infantis* y fructooligosacáridos en escolares de 12 años o menores con asma leve/moderada, encontrando que la suplementación indujo una reducción significativa del número de visitas ambulatorias al médico por problemas relacionados con el asma.²⁷

En un estudio piloto longitudinal con 30 pacientes de 6 a 17 años de Belo Horizonte,²⁸ todos los participantes recibieron beclometasona, un grupo recibió además suplemento con *Lactobacillus reuterii* (n=14). Los pacientes fueron reevaluados al menos 60 días después mediante el Test de Control del Asma, espirometría y autoinforme de los síntomas que experimentaban asociados con el asma, encontrándose que el grupo suplementado con el probiótico incrementó sus puntajes en el Asthma Control Test y en el FEV1, así mismo, redujo el número de síntomas.

El estudio Probióticos en el Manejo del Asma Pediátrica (PROPAM)²⁹ consideró el entorno de atención primaria y exploró la eficacia de una mezcla probiótica que contenía *Ligilactobacillus Salivarius* LS01 (DSM 22775) y *Bifidobacterium Breve* B632 (DSM 24706) en niños con asma o sibilancias, encontrando que los pacientes que recibieron el suplemento experimentaron una reducción del número, frecuencia y gravedad de los episodios respiratorios agudos. Estos hallazgos tienen consecuencias relevantes en la práctica clínica, pues las agudizaciones del asma,

especialmente cuando se complican con la hospitalización, suponen una carga importante para la asistencia sanitaria y tienen un impacto negativo en los niños y sus familias.

El uso preventivo de probióticos durante el embarazo es otro escenario que ha sido evaluado mediante una revisión sistemática y un metaanálisis que identificó 20 ensayos con 4,866 niños. Debido probablemente a que los estudios eran metodológicamente diversos, ninguno alcanzó poder estadístico para aportar evidencia que apoyara una asociación protectora entre el uso perinatal de probióticos y el asma o sibilancias infantiles.

Hasta la fecha, la evidencia no es suficiente para recomendar probióticos para la prevención primaria de estos trastornos, es necesario un seguimiento prolongado de los ensayos existentes, junto con más investigación sistematizada de tipo clínica y básica para definir con precisión el papel que los probióticos desempeñan en la prevención del asma infantil.³⁰

Por lo tanto, aunque los resultados actuales parecen ser prometedores, está claro que se necesitan más estudios realizados con una metodología sólida para llegar a conclusiones más convincentes sobre el uso real de los probióticos en el tratamiento del asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Hill C, Guarner F, Reid G et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
- 2.- Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol*. 2019;10:424.
- 3.- Fenster K, Freeburg B, Hollard C et al. The production and delivery of probiotics: a review of a practical approach. *Microorganisms*. 2019;7(3):83.
- 4.- Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(Suppl1):S1-S41.
- 5.- Gibson GR, Roberfroid. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-1412.
- 6.- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
- 7.- Cheng L, Akkerman R, Kong C et al. More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(7):1184-1200.
- 8.- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.
- 9.- Vázquez-Frías R, Abraham AG, Abreu AT et al. Acerca del uso del término "sinbióticos" en lengua española. *Rev Chil Nutr*. 2022;49(6):775-776.
- 10.- Salminen S, Collado MC, Endo A et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
- 11.- Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant formula supplemented with biotics: current knowledge and future perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952.
- 12.- Remes Troche JM, Coss Adame E, Valdovinos Díaz MA et al. *Lactobacillus acidophilus* LB: a useful pharmabiotic for the treatment of digestive disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13: 1756284820971201.
- 13.- Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4.
- 14.- Espinosa de los Monteros MJ, González A, Rodríguez F et al. Análisis descriptivo (características clínicas y funcionales) de la población asmática de un área sanitaria. 1999;35(11):518-524.
- 15.- Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J et al. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1880-1884.
- 16.- Maldonado Galdeano C, Cazoria SI, Lemme Dumit JM et al. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115-124.
- 17.- Nabhani ZA, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020;13(2):183-189.
- 18.- Huang J, Zhang J, Wang X et al. Effect of probiotics on respiratory tract allergic disease and gut microbiota. *Front Nutr*. 2022;9:821900.
- 19.- Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)*. 2019;6(2):24.
- 20.- Balta I, Butuceal E, Mohylyuk V et al. Novel insights into the role of probiotics in respiratory infections, allergies, cancer, and neurological abnormalities. *Diseases*. 2021;9(3):60.
- 21.- Das RR, Naik SS, Singh M. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. *Biomed Res Int*. 2013;2013: 231979.
- 22.- Meirlaen L, Levy EI, Vandenplas Y. Prevention, and management with pro-, pre and synbiotics in children with asthma and allergic rhinitis: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(3):934.
- 23.- Chen N, Liu F, Gao Q et al. A meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic airway diseases in children and adolescents. *Am J Rhinol Allergy*. 2022; 3;19458924221080159.

- 24.- Rose MA, Stieglitz F, Köksal A et al. Efficacy of probiotic *Lactobacillus* GG on allergic sensitization and asthma in infants at risk. Clin Exp Allergy. 2010;40(9):1398-1405.
- 25.- Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(Suppl1):s35-s40.
- 26.- Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Capasso M et al. *Bifidobacterium* mixture (*B. longum* BB536, *B. infantis* M-63, *B. breve* M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. Ital J Pediatr. 2017;43(1):25.
- 27.- Hassanzad M, Maleki Mostashari K, Ghaffaripour H et al. Synbiotics and treatment of asthma: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. Galen Med J. 2019;8:e1350.
- 28.- Vieira Moura JC, Gomes Moura IC, Gaspar GR et al. The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications. Clinics (Sao Paulo). 2019;74:e950.
- 29.- Drago L, Ciuffi L, Giuliano M et al. The Probiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) Study in the Primary Care Setting: a randomized, controlled, double-blind trial with *Ligilactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) and *Bifidobacterium breve* B632 (DSM 24706). J Immunol Res. 2022;2022:3837418.
- 30.- Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:f6471.

Tratamientos alternativos en asma

Marco Antonio Venancio Hernández,
Jesús Gerardo Allen Manzur,
Jorge Andrés Paniagua Santos

Introducción

Después de abordar en capítulos anteriores los medicamentos de primera línea utilizados para el tratamiento del asma que presentan efectividad y un perfil de seguridad adecuado para el paciente (siendo, en este caso, seguridad la palabra clave), el presente se centrará en los tratamientos alternativos más comunes, englobados en "otros tratamientos".

Aunque son eficaces y adecuados para algunos pacientes, los "otros medicamentos" constituyen un tratamiento de segunda línea, por lo que la decisión del profesional de la salud para utilizarlos debe estar justificada: ya sea por falta de acceso a los tratamientos de primera línea, por la presencia de síntomas que no logran ser controlados a pesar del uso de tratamientos óptimos, por criterio clínico basado en la fenotipificación del asma, comorbilidades, características individuales del paciente y la propia experiencia del médico para elegirlos.

Antileucotrienos

Los leucotrienos son mediadores químicos proinflamatorios generados por el metabolismo del ácido araquidónico mediante la vía de la lipooxigenasa-5, que lo metaboliza en LTA₄, sustrato para la producción del resto de mediadores de esta familia, como cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) y LTB₄.¹ Estos leucotrienos se unen a receptores CysLTR1 y CysLTR2

que tienen como principales efectos la contracción del músculo liso bronquial y el reclutamiento de células inflamatorias, eventos cruciales en la patogénesis del asma y sus exacerbaciones, aunque también se ha identificado a CysLTR3 como un tercer receptor en las vías aéreas superiores, no está clara su participación en esta enfermedad.²

La producción de LTB₄ se ha atribuido clásicamente a neutrófilos, células mononucleares fagocíticas y células epiteliales. Sin embargo, estudios recientes sugieren su producción por eosinófilos y un papel importante en la fisiopatología del asma eosinofílica grave.³ Los cisteinil leucotrienos se unen a CysLTR1 y CysLTR2 para producir los efectos de broncoconstricción sobre el músculo liso. Tanto pranlukast como zafirlukast son poco selectivos con cualquiera de estos receptores, mientras que montelukast tiene mayor selectividad por CysLTR1 (**Tabla 1**).⁴

Tabla 1. Efectos de los leucotrienos en la patogénesis del asma

Leucotrieno	Receptor	Efectos en la inflamación de la vía aérea
LTB ₄	Receptor de LTB ₄	Disminución de la apoptosis de eosinófilos
LTC ₄	CysLTR1	Inhibición de la apoptosis de eosinófilos
	CysLTR2	Activación de plaquetas Inducción de broncoconstricción
LTD ₄	CysLTR1	Supresión de la apoptosis de eosinófilos Inducción de broncoconstricción
LTE ₄	CystLTR1	Estimulación de la producción de citocinas proinflamatorias en células innatas linfoides tipo 2 (ILC2) y células Th2 Supresión de la apoptosis de ILC2 Inducción de la degranulación de mastocitos
	P2Y12R	Inducción de la inflamación de la vía aérea mediada por mastocitos
	GPR99	Inducción de la permeabilidad vascular Remodelación de la vía aérea

Fuente: adaptado de Trinh et al. 2019.⁹

Con este conocimiento se han desarrollado fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos (zafirlukast, pranlukast y montelukast), así como zileuton, un fármaco que inhibe directamente a la lipooxigenasa-5.⁴

Sería lógico concluir que, por los efectos fisiológicos de los leucotrienos, el uso de fármacos que bloqueen dichas sustancias o disminuyan su producción serían eficaces en el tratamiento del asma. Sin embargo, en la práctica clínica no se ha demostrado un efecto mayor que otros fármacos para el control del asma, aunque sí se ha evidenciado cierto grado de efectividad en la prevención de exacerbaciones, principalmente en mujeres y adultos mayores.⁵

El uso de montelukast en pacientes tratados en primer nivel no muestra una ventaja significativa en los puntajes del Cuestionario de Control de Asma. Aunque el uso de zafirlukast mejora significativamente la función pulmonar de los pacientes mediante la medición del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1), esta indicación ha sido descontinuada, ya que el efecto del salmeterol o formoterol sobre el FEV1 es mayor, mientras que su efecto sobre las exacerbaciones es controversial.⁶ El zileuton, por su parte, ha sido estudiado para su uso como terapia adicional en fenotipos de asma grave, especialmente asma con inflamación tipo T2-alto. Paradójicamente, el uso de este fármaco puede ser más eficaz en pacientes con asma leve a moderado, independientemente de su fenotipificación.⁷

El tratamiento con montelukast ha sido evaluado como tratamiento coadyuvante para el uso de dosis baja de corticosteroide; sin embargo, las dosis dobles de budesonida son más efectivas en cuanto a mejoría en la calidad de vida, exacerbaciones y costo en niños de 1 a 5 años con asma.⁸

Existen condiciones especiales en las que los fármacos antileucotrienos podrían ser considerados tratamientos adecuados, especialmente en el asma relacionado con la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA), en ella, el aumento de la producción de leucotrienos es el principal mecanismo fisiopatológico, por lo que estos fármacos han demostrado cierto grado de beneficio en el control de los síntomas, el FEV1 y la calidad de vida, especialmente por su efecto sobre los síntomas de la vía aérea superior. Otras poblaciones que podrían beneficiarse del uso de antileucotrienos son los pacientes de la tercera edad, con obesidad y fumadores, sugiriendo que, en estos grupos, un agente antileucotrieno coadyuvante podría ser más eficaz que aumentar la dosis de los corticosteroides inhalados.⁹

Los pacientes que clínicamente se presentan con tos, un fenotipo de asma en el que existe principalmente tos e hiperreactividad bronquial, con una cantidad menor de otros síntomas como sibilancias o disnea podrían verse beneficiados con el uso de antileucotrienos. Aunque no presentan diferencia en la mejoría de los síntomas al emplear montelukast, budesonida con formoterol o combinación de ambos, el tratamiento combinado sí mejora la función pulmonar. Por esto, se plantea que el montelukast puede ser una alternativa especialmente útil en pacientes pediátricos o de la tercera edad que tengan problemas con la técnica adecuada para uso de los inhaladores.¹⁰

La principal desventaja de los antileucotrienos radica en los efectos adversos que pueden producir. En niños, el uso de antileucotrienos parece producir una gran variedad de reacciones adversas, siendo las más comunes de naturaleza neuropsiquiátrica: ansiedad, desórdenes del sueño (terrores nocturnos) y alteración del estado de ánimo, en especial montelukast se ha asociado, aunque con muy baja frecuencia, a ideas suicidas.¹¹

También se han observado efectos inmunológicos severos, incluyendo una asociación causal con el síndrome de Chürg Strauss (granulomatosis alérgica o angeítis granulomatosa alérgica, que consiste en un cuadro de asma, fiebre, hipereosinofilia y vasculitis)¹², los pacientes que toman montelukast tienen un riesgo 4.5 veces mayor de desarrollar este síndrome después de tres meses de tratamiento.¹³

Otros efectos adversos reportados han sido la aparición de síndrome de Tourette,¹⁴ pesadillas¹⁵ y otros trastornos neuropsiquiátricos, que se teoriza están relacionados con la interacción de estos fármacos con el receptor P2Y12; estos efectos también se han encontrado en adolescentes y adultos con una ventana para la presentación de efectos adversos de cuatro a 14 días posteriores al inicio del tratamiento.

El montelukast se ha registrado como el decimosexto fármaco más recetado. Como se ha visto, los antileucotrienos han demostrado cierto grado de efectividad en el tratamiento del asma, aunque con efectos secundarios importantes, que han llevado a advertencias de vigilancia farmacológica e incluso a la discontinuación de algunos, como es el caso del pranlukast.

La posología recomendada de los antileucotrienos se describe a continuación (**Tabla 2**).¹⁶

Tabla 2. Dosificación de agentes antileucotrienos

Fármaco	Presentación	Dosis
Montelukast	Tabletas de 10 mg	Adultos: 10 mg al día
	Sobres granulados de 4 mg	Niños 1-5 años: 4 mg al día
	Tabletas masticables de 5 mg	Niños 6-14 años: 5 mg al día
Zafirlukast	Tabletas de 20 mg	Niños mayores de 12 años y adultos: 20 mg dos veces al día
	Tabletas de 10 mg	Niños de 5 a 11 años: 10 mg dos veces al día
Zileuton	Tabletas de liberación inmediata de 600 mg	Adultos y niños mayores de 12 años: 600 mg cuatro veces al día
	Tabletas de liberación prolongada de 1,200 mg	Adultos y niños mayores de 12 años: 1,200 mg dos veces al día

Fuente: elaboración del doctor Jesús Gerardo Allen Manzur.

Xantinas

Este grupo de fármacos puede representar más un recuerdo nostálgico que un tratamiento necesario en la actualidad. La mayoría de las guías actuales no recomiendan su uso rutinario.

El uso de xantinas se remonta a 1859, cuando el médico de la época, Henry Hyde Salter, describió su experiencia personal como paciente con asma al señalar que "uno de los mejores y más comunes remedios para el asma es... el café fuerte" (sic).

El efecto broncodilatador de las xantinas se da por la inhibición de las fosfodiesterasas 3 y 4 (PDE3 y PDE4). Por su parte, los efectos antiinflamatorios se han atribuido a la activación de histona deacetilasa que, por efectos epigenéticos, desactiva genes proinflamatorios; este efecto es también el principal candidato de otra de las propiedades atribuidas a este grupo: la disminución de la resistencia a los corticosteroides.¹⁷

Teofilina. El uso de teofilina está limitado por su estrecha ventana entre lo terapéutico y lo tóxico, lo que requiere una posología cuidadosa e incluso monitorización de niveles séricos. Es un fármaco que podría ser elegido debido a que sus efectos antiinflamatorios se observan desde dosis bajas, mucho menores que las necesarias para inducir broncodilatación.¹⁸ Entre sus efectos adversos están: cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal e inquietud. También se ha asociado con aumento de la secreción gástrica, reflujo gastroesofágico, arritmias cardíacas y aumento de la diuresis. Estos efectos se atribuyen a la acción de la teofilina sobre los receptores de adenosina A1 y A2. Su antagonismo con la adenosina es responsable de los efectos antes mencionados.¹⁷ A pesar de que su principal atractivo sea la posibilidad de administrarla de manera oral o intravenosa, no ha demostrado ser tan efectiva como otros tratamientos, incluyendo el controversial sulfato de magnesio.¹⁹

Para la administración de teofilina durante exacerbaciones se requiere, en adultos, una dosis de carga de 4.6 mg/kg de manera intravenosa o 5 mg/kg de manera oral, con una dosis de mantenimiento intravenosa de 0.4 mg/kg/hora en adultos menores de 60 años, sin sobrepasar 900 mg al día. En adultos mayores de 60 años, la dosis de mantenimiento es de 0.3 mg/kg/hora, con una dosis máxima de 400 mg al día. En ambos casos, la dosis debe ajustarse de acuerdo con los niveles séricos y los indicadores de toxicidad, por lo que es recomendable que su uso sea restringido a médicos con experiencia en su uso, cuando no se cuente con fármacos alternativos, o que el paciente no responda de manera adecuada a los tratamientos de rescate convencionales. Como mantenimiento con tabletas de liberación inmediata se recomienda una dosis de 300 mg al día dividida en tres tomas por día, si se tolera durante tres días se aumenta la dosis a 400 mg al día, y si se tolera durante tres días más, se incrementa hasta 600 mg al día.

Con tabletas de liberación prolongada de 12 horas se inicia con dosis de 300 mg al día dividida en dos dosis; en caso de buena tolerancia, se aumentará a 400 mg al día y luego de tres días más de tolerancia, a 600 mg al día. Con tabletas o cápsulas de liberación prolongada de 24 horas, la dosis inicial es de 300 mg una vez al día, incrementando de 400 a 600 mg al día si se tolera durante tres días. La teofilina no está recomendada actualmente como un medicamento de rescate en pacientes pediátricos.

Doxofilina. Este fármaco podría considerarse como una alternativa útil para el paciente con asma, pues retiene todas las características de la teofilina, ejerciendo una acción broncodilatadora mediante la inhibición de PDE3 y PDE4, así como los efectos antiinflamatorios mediados por la activación de histona deacetilasa; además, tiene la capacidad de unirse a los receptores adrenérgicos β -2, produciendo vaso y broncodilatación.¹⁷ Aunque ha sido más estudiada en el campo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la doxofilina ha demostrado una superioridad clínicamente significativa sobre la teofilina.²⁰

Este fármaco no tiene actividad sobre los receptores A1 y A2, lo que mejora su perfil de seguridad. A una dosis de 400 mg aumenta el control de síntomas y la función pulmonar en pacientes con asma, además de que reduce la necesidad de uso de salbutamol como medicamento de rescate,²¹ por lo que en adultos se recomiendan 400 mg dos a tres veces al día.

El uso de las xantinas se ha visto opacado por fármacos mucho más eficaces y seguros, como los corticosteroides orales, incluso durante las exacerbaciones. En ningún caso los autores sugieren su uso como tratamientos de primera línea, más bien podrían servir como terapias de apoyo en pacientes seleccionados o bien en caso de no contar con los fármacos de primera línea o los más seguros.

Las cromonas son un grupo de compuestos presentes en la naturaleza, en diferentes especies de plantas. Su descubrimiento fue a partir de la planta *Ammi visnaga*.²² La primera cromona terapéutica, el cromoglicato de sodio o cromolina sódica, fue creada en la década de los años sesenta por Roger Altounyan, a partir de la hierba medicinal egipcia *kelina*, cuyas propiedades para el tratamiento del asma fueron descubiertas por Altounyan al experimentarlas en sí mismo, ya que padecía esa enfermedad. En la década de los años setenta se desarrolló el nedocromilo, que junto con el cromoglicato de sodio conformó a los fármacos conocidos como cromonas.²³

La molécula cromona (1,4-benzopirano) es un derivado del benzopirano con un grupo ceto en el anillo pirano (Figura 1), a la cual se le han atribuido propiedades antineoplásicas, antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes.³ Se han estudiado las propiedades antiinflamatorias de esta molécula natural presente en la dieta de los humanos, encontrándose evidencia de inhibición de la expresión IL-1b, TNF-a, IL-6; inhibición de citotoxicidad macrofágica e inhibición de expresión de iNOS (enzima óxido nítrico sintasa inducible), debido a esto, son un blanco atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos.^{22,25}

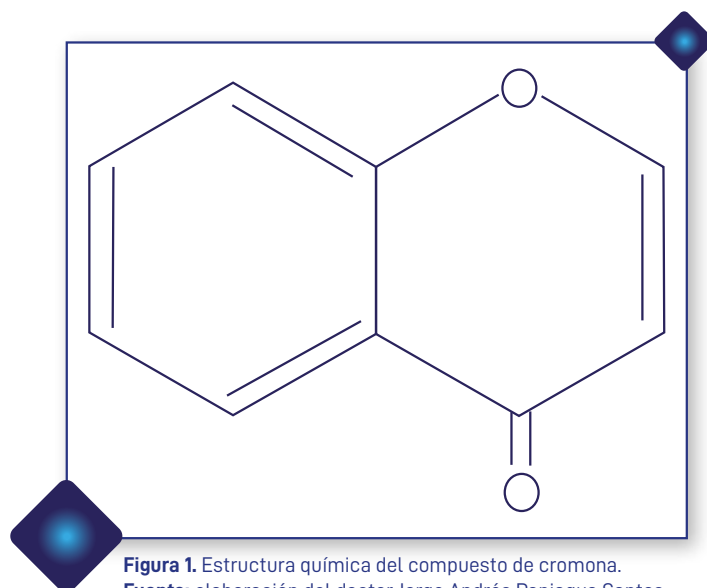


Figura 1. Estructura química del compuesto de cromona.

Fuente: elaboración del doctor Jorge Andrés Paniagua Santos.

Las cromonas ejercen acciones antiinflamatorias a través diferentes vías, incluyendo: estabilización de mastocitos, producción de óxido nítrico, antagonismo del receptor de leucotrienos e inhibición de moléculas de adhesión, ciclooxigenasa, lipoxigenasa y IL-5, lo que explica que hayan sido consideradas en el tratamiento del asma y de otras enfermedades como cáncer, artritis reumatoide y neuropatías.²⁴

Ejercen su acción terapéutica en la inhibición de la degranulación de los mastocitos y la activación de polimorfonucleares y macrófagos, en el reclutamiento de neutrófilos y en la acción de eicosanoides, en la liberación de citocinas y en la expresión de moléculas de adhesión. En el tratamiento del asma, sus utilidad se considera una combinación de sus efectos estabilizadores de mastocitos y de sus efectos antiinflamatorios.²⁴ El cromoglicato de sodio, al inhibir la liberación de histamina debido a la estabilización de la membrana del

mastocito, también puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de enfermedades como alergia alimentaria, rinitis alérgica, mastocitosis y conjuntivitis alérgica, entre otras.²⁶

Otro efecto reportado ha sido en relación con cromoglicato de sodio y la proteína cinasa C (PKC); se ha observado aumento de la fosforilación de algunas proteínas intracelulares y se piensa que este efecto es el responsable de las acciones inhibitorias de la degranulación del mastocito; fosforilación y activación de la anexina-A1 (Anx-A1 también conocida como lipocortina), a la cual se le atribuye parte del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides y posiblemente de las cromonas.²²

Otros blancos celulares de las cromonas que se encuentran en investigación incluyen: activación del receptor GPR35 (presente en mastocitos, basófilos y eosinófilos) e inhibición de la fosfatasa PP2A (que acorta la duración de acción de la PKC); sin embargo, su impacto terapéutico aún está por determinarse.²³

En las guías internacionales para el tratamiento del asma, las cromonas han caído en desuso. A pesar de tener un perfil de seguridad adecuado en niños y en mujeres embarazadas, estos fármacos no son considerados como tratamiento de primera línea debido a su menor eficacia comparada con la de los corticosteroides inhalados y a la poca practicidad del lavado diario que requieren los inhaladores presurizados con cromonas para evitar obstrucciones, por lo que han sido descontinuados a nivel mundial.²⁶ Aunque la guía GINA 2022 tiene a los beta 2 agonistas como primera línea, aún enlista la utilidad de las cromonas para prevenir broncoconstricción inducida por ejercicio antes de la actividad física.²⁸

Existen investigaciones que sugieren la utilidad de las cromonas en asma neutrofílica, con evidencia de reducción de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y moléculas de adhesión en la mucosa bronquial de pacientes tratados con cromoglicato de sodio.²⁹


Debido a las propiedades fisicoquímicas del cromoglicato de sodio, como la alta hidrosolubilidad, no se ha podido desarrollar fármacos orales para la administración de cromonas; lo cual evitaría la irritación local temporal ocasionada por su aplicación tópica;²⁶ así mismo, se ha buscado aumentar el depósito pulmonar de cromoglicato de sodio con nuevos nebulizadores para estudiar su efecto terapéutico.²⁷

En conclusión, las cromonas son una opción terapéutica limitada a pesar de sus efectos antialérgicos y antiinflamatorios, si bien hasta ahora no han tenido un impacto significativo en el tratamiento del asma; su perfil de seguridad y sus beneficios potenciales las convierten en un grupo de fármacos potenciales, esperando el desarrollo de nuevas cromonas, diferentes vías de administración y, en general, cromonas que superen las limitaciones de sus predecesoras.

Inmunosupresores

Este grupo de fármacos se caracteriza por suprimir diferentes componentes del sistema inmunológico innato, adaptativo o ambos; su objetivo es suprimir la cascada inflamatoria y las respuestas inmunológicas contra antígenos con eficacia demostrada en enfermedades autoinmunes, en evitar rechazo a trasplantes, hiperinflamación y, en algunos casos, podrían ser útiles en inflamación alérgica. Sin embargo, estos fármacos se caracterizan por sus efectos adversos y toxicidad, lo cual limita su uso en alergia.³⁰

Los fármacos usualmente investigados en asma han sido ahorradores de esteroide como metotrexato, azatioprina y ciclosporina; generalmente como últimas opciones posterior al fallo con otros tratamientos.³¹ De acuerdo con las guías internacionales, alrededor de un 3-10% de los pacientes con asma no logran un control con el tratamiento convencional de esteroide inhalado (CSI) a dosis altas con beta 2 agonista de acción prolongada (LABA) o pierden este control al disminuir la dosis de los fármacos.²⁸



Es en este grupo de pacientes que se considera agregar otros fármacos, como antimuscarínicos inhalados (triple terapia), antagonistas de los receptores de leucotrienos e incluso macrólidos, como la azitromicina, por su efecto antiinflamatorio, para intentar lograr el control y reducir las exacerbaciones.²⁸

Los pacientes con asma grave siempre han representado un reto terapéutico. Previo al advenimiento de los anticuerpos monoclonales (conocidos también como biotecnológicos o simplemente los llamados medicamentos biológicos) se intentó utilizar fármacos como los inmunosupresores para lograr el control a pesar de los efectos adversos inherentes a ellos; actualmente su uso se ha reservado principalmente para centros de investigación y han sido sustituidos en la práctica del tratamiento de asma grave por los biotecnológicos contra componentes clave de la inflamación en asma como la IgE, IL-5, IL-4, IL-13 y TSLP.^{28,31}

El metotrexato es un antimetabolito que interfiere en metabolismo de las purinas; corresponde a un antagonista de ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa e interfiere con la síntesis de RNA y DNA de las células en rápida diferenciación.³⁰ Es uno de los fármacos más investigados en asma grave; sin embargo, su efectividad ha sido limitada, con beneficios pequeños en el ahorro de esteroide oral, sin mejoría significativa en FEV1, concentración de eosinófilos en esputo o mejoría en exacerbaciones; mencionando además un porcentaje alto de eventos adversos (31%) como sangrado gastrointestinal alto, colitis y hepatotoxicidad.³²

La ciclosporina es un agente que actúa al unirse a la proteína ciclofilina y formando el completo ciclofilina-calcineurina, el cual inhibe a la calcineurina, bloqueando factores nucleares de activación del linfocito T (NFAT). El efecto adverso más importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad.³⁰ Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina fue investigada como agente ahorrador de esteroide en asma; una revisión de Cochrane de 2010 encontró una pequeña disminución de la dosis de esteroide oral, pero sin un impacto significativo y posteriormente fue sustituida por los anticuerpos monoclonales en la medicina de precisión.³³ Estudios recientes en ratones destacaron el papel de la ciclofilina A en la supresión de citocinas de inflamación Th2, lo que podría indicar alguna utilidad en el tratamiento del asma.³⁴

La azatioprina es un antimetabolito con acción inmunosupresora; su metabolito 6-mercaptopurina corresponde a un análogo de purina y su otro metabolito, el ácido tiinosínico es un análogo de guanina que interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos, resultando en un efecto citotóxico en células con alta tasa de replicación, como los leucocitos.³³ Aunque es un medicamento empleado generalmente en autoinmunidad o trasplantes, su papel en asma grave ha sido investigado someramente, por lo general sin representar mejoría clínica, ni reducción en uso de esteroides o mejoría persistente y, a pesar de algunos reportes de efectividad, su uso es anecdótico y ha sido relegado para fines de investigación.³⁵

Por último, otros agentes investigados en el tratamiento del asma fueron los anti TNF/IL-6; el TNF- α es un marcador de inflamación en asma que, se sabe, puede causar hiperreactividad del músculo liso de la vía aérea. Los agentes anti-TNF, como la proteína de fusión etanercept y el anticuerpo monoclonal infliximab (ambos considerados dentro de los medicamentos biológicos), han demostrado mejoría de función pulmonar y reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave, pero su uso está restringido por el riesgo de neoplasias e infecciones, en especial reactivación de tuberculosis.³⁶

Así como el TNF, la IL6 es una citocina que se observa en la inflamación alérgica de la vía respiratoria; suprime a las células Treg, promueve la fibrosis y puede promover el reclutamiento eosinófilo. El bloqueo de IL-6R con anticuerpos monoclonales como tocilizumab ha demostrado reducir el infiltrado eosinófilo y neutrofílico de lavado broncoalveolar en pacientes con asma grave, así como prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos. A pesar de algunos reportes favorables, los resultados no han sido consistentes.³⁶

Los inmunosupresores conllevan inherentemente altos riesgos de toxicidad y efectos adversos importantes, que no se consideran aceptables para los desenlaces y los objetivos del control en asma. Con el aumento del desarrollo y del uso de biotecnológicos en asma con inflamación T2, la necesidad de correr el riesgo de

toxicidad con inmunosupresores ha disminuido; sin embargo, aún hay líneas no resueltas como en los pacientes con fenotipo T2-bajo, asma neutrofílica y el caso de aquellos refractarios al tratamiento con biotecnológicos, por lo que es importante tomar en cuenta la posibilidad de utilizar inmunosupresores en casos muy seleccionados de pacientes; por ejemplo, aquellos refractarios a todo tratamiento de primera y segunda línea en quienes estos fármacos, a pesar de su toxicidad, podrían utilizarse como último recurso para lograr el control de la enfermedad, reducir exacerbaciones y, potencialmente, mejorar su calidad de vida.

Termoplastia bronquial

Se ha documentado que el remodelamiento bronquial (el estrechamiento de las vías respiratorias y la obstrucción del flujo de aire debido a la disfunción del músculo liso a nivel bronquial) es característico del asma y contribuye a los síntomas y a la gravedad de la enfermedad. La termoplastia bronquial es una opción no farmacológica para el tratamiento del asma grave y se basa en la liberación de calor controlado a 65 °C para modificar la estructura de la pared bronquial mediante la reducción de la cantidad de músculo liso. Aunque este tratamiento ha demostrado un beneficio clínico prolongado confirmado en ensayos clínicos y en estudios de mundo real,³⁷ y a pesar de los perfiles de seguridad y eficacia observados durante 10 años o más, la mayoría de las guías no respaldan por completo a la termoplastia bronquial y su uso clínico ha sido lento, principalmente porque sigue siendo complicado predecir qué pacientes tendrán una respuesta favorable a este tratamiento, además de que el procedimiento requiere tiempo y costos de endoscopia, puede implicar el riesgo de empeoramiento en cuanto a los síntomas del asma y otros eventos adversos aún no claros.³⁸

El tratamiento más utilizado se realiza en tres sesiones; sin embargo, con el fin de reducir el riesgo de eventos adversos y de hacer el procedimiento en una sola sesión se ha implementado recientemente una forma de termoplastia guiada por resonancia magnética con gas hiperpolarizado en adultos, obteniendo resultados similares a la manera habitual de tres sesiones, contando así con una opción modificada que busca mayor seguridad y resultados favorables similares a la termoplastia inicial.³

Conclusiones

El asma es una enfermedad heterogénea, cuyas formas varían desde la obstrucción bronquial leve a otras más severas, como el asma difícil de tratar y el asma grave. Clasificar la heterogeneidad del asma en fenotipos es una tarea compleja, debido a la escasez de biomarcadores específicos y validados. La mayor parte de este proceso de fenotipación en diferentes países se basa principalmente en datos transversales, retrospectivos, epidemiológicos, patrones de síntomas, estado atópico, patrón de obstrucción bronquial y otros. Estos fenotipos clínicos a menudo se superponen y, en ocasiones, pueden cambiar con el tiempo.

Las clasificaciones fenotípicas clínicas e inmunológicas recientes del asma alentaron el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y el uso de la medicina de precisión, con el descubrimiento de anticuerpos monoclonales dirigidos a IgE (anti-IgE/omalizumab), o anti-interleucina-5 (IL-5), específicos para el tipo 2 (T2)- fenotipo alto eosinofílico. La terapia anti-IgE con omalizumab fue la primera opción para el tratamiento del asma alérgica grave. Los productos biológicos antiIL-5, como mepolizumab y reslizumab, y la subunidad alfa del receptor anti IL-5, como benralizumab, fueron aprobados recientemente como tratamientos complementarios en pacientes con asma eosinofílica grave. Actualmente se encuentran en desarrollo fármacos destinados a tratar el fenotipo T2-alto. A pesar de estos grandes avances, el conocimiento aún es limitado sobre otros posibles

fenotipos y endotipos del asma grave, como el asma no eosinofílica y el fenotipo T2-bajo (neutrófilico y paucigranulocítico).

La termoplastia bronquial ha sido empleada como terapia para el endotipo de asma T2-bajo; sin embargo, existen estudios que la comparan con el uso de anticuerpos monoclonales, obteniendo resultados equiparables a 10 años de tratamiento.³⁷ También se ha analizado el uso de termoplastia bronquial en fenotipo T2-alto, obteniendo respuestas favorables, mejores incluso que en pacientes con fenotipo T2-bajo, demostrando que puede ser considerada como una opción de tratamiento para los pacientes con asma grave que tienen dificultad para recibir tratamiento con biotecnológico o que han tenido mala respuesta a este.³⁹

La termoplastia bronquial ha presentado resultados favorables, medidos por cuestionarios de control de asma, que se han mantenido 10 años después de haberse realizado el procedimiento, por lo cual es una opción segura y eficaz en pacientes candidatos, siempre y cuando se tenga el equipo necesario y personal debidamente entrenado para realizarla.³⁹

Fuentes consultadas

- 1.- Wang B, Wu L, Chen J et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):94.
- 2.- Bankova LG, Yoshimoto E, Giannetti M et al. The leukotriene E4 receptor, CysLT3r regulates airway chemosensory Brush Cell Expansion. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2Suppl):AB400.
- 3.- Pal K, Feng X, Steinke JW et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;60(4):413-419.
- 4.- Zhao W, Zhang X, Han C et al. Pharmacogenomics of leukotriene modifiers: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med.* 2022;12(7):1068.
- 5.- Choi YJ, Kim CH, Lee J et al. Effects of asthma medication type on asthma exacerbation in a real-world setting. *Yonsei Med J.* 2022;63(7):603-610.
- 6.- Kaplan A, FitzGerald JM, Buhl R et al. Comparing LAMA with LABA and LTRA as add-on therapies in primary care asthma management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):50
- 7.- Thalanayar Muthukrishnan P, Nouraie M, Parikh A, Holguin F. Zileuton use and phenotypic features in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;60:101872.
- 8.- Wang X, Fang H, Shen K et al. Cost-effectiveness analysis of double low-dose budesonide and low-dose budesonide plus montelukast among pediatric patients with persistent asthma receiving Step 3 treatment in China. *J Med Econ.* 2020;23(12):1630-1639.
- 9.- Trinh HKT, Lee SH, Bich Tra Cao T, Park HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(12):1169-1178.
- 10.- Yi F, Zhan C, Liu B et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma. *Respir Res.* 2022;23(1):279.
- 11.- Dixon EG, Rugg-Gunn CE, Sellick V et al. Dixon EG, Rugg-Gunn CEM, Sellick V, Sinha IP, Hawcutt DB. Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: A systematic review. *BMJ Paediatr Open.* 2021;5(1):e001206.
- 12.- Chürg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J. Pathol.* 1951;27(2):277-301.
- 13.- Paul S, Yakkali S, Selvin ST et al. Is leukotriene receptor antagonist the direct cause of Churg-Strauss Syndrome in asthmatic patients? *Cureus.* 2022;14(8):e28018.
- 14.- Tsai ML, Lin HC, Yen CH et al. Increased risk of Tourette Syndrome with leukotriene modifier use in children with allergic diseases and asthma: a nationwide population-based study. *Children (Basel).* 2022;9(11):1607.
- 15.- Watson S, Kaminsky E, Taavola H et al. Montelukast and nightmares: further characterisation using data from VigiBase. *Drug Saf.* 2022;45(6):675-684.
- 16.- Park JS, Cho YJ, Yun JY et al. Leukotriene receptor antagonists and risk of neuropsychiatric events in children, adolescents and young adults: a self-controlled case series. *Eur Respir J.* 2022;60(5):2102467.
- 17.- Fierro V, Paiscitelli AL, Battaglia E, Fiocchi A. Doxofylline for pediatric asthma steps 1-4. Pediatric asthma: new role for an old drug. *Front Pediatr.* 2022;10:772704.
- 18.- Cazzola M, Matera MG. The effect of doxofylline in asthma and COPD. *Respir Med.* 2020;164:105904.
- 19.- Kassisse E, Jiménez J, Mayo N, Kassisse J. Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial. *Andes Pediatr.* 2021;92(3):367-374.
- 20.- Rogliani P, Calzetta L, Ora J et al. Efficacy and safety profile of doxofylline compared to theophylline in asthma: A meta-analysis. 2019;14:25.
- 21.- Calzetta L, Matera MG, Goldstein MF et al. A long-term clinical trial on the efficacy and safety profile of doxofylline in Asthma: The LESDA study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;60:101883.
- 22.- França Opretzka LCF, Fernandes do Espírito-Santo R, Azevedo Nascimento O et al. Natural chromones as potential anti-inflammatory agents: Pharmacological properties and related mechanisms. *Int Immunopharmacol.* 2019;72:31-39.
- 23.- Sinniah a, Yazid S, Flower RJ. The anti-allergic cromones: past, present, and future. *Front Pharmacol.* 2017;8:827.
- 24.- Nazhand A, Durazzo A, Lucarini M et al. Human health-related properties of chromones: an overview. *Nat Prod Res.* 2020;34(1):137-152.

- 25.- Mohsin NUA, Irfan M, Hassan SU, Saleem U. Current strategies in development of new chromone derivatives with diversified pharmacological activities: a review. *Pharm Chem J.* 2020;54(3):241-257.
- 26.- Asfour MH, Kassem AA, Stama A, El-Alim SHA. Hydrophobic ion pair loaded self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): A novel oral drug delivery approach of cromolyn sodium for management of bronchial asthma. *Int J Pharm.* 2020;585:119494.
- 27.- Abd-Elaziz K, Elberink HO, Diamant Z. Improved bioavailability of cromolyn sodium using inhaled PA101 delivered via eFlow® nebulizer. *Eur Clin Respir J.* 2020;7(1):1809083.
- 28.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Tomado de < <https://ginasthma.org>>, consultado el 27 de enero de 2023.
- 29.- Mirsadraee M, Sabbagh Sajadieh Z, Ghafari S et al. Cromolyn, a new hope for limited treatment of neutrophilic asthma: a phase ii randomized clinical trial. *Tanaffos.* 2019;18(3):208-214.
- 30.- Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101757.
- 31.- Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child.* 2018;103(4):392-397.
- 32.- Bilocca D, Hargadon B, Pavord ID et al. The role of oral methotrexate as a steroid sparing agent in refractory eosinophilic asthma. *Chron Respir Dis.* 2018;15(1):85-87.
- 33.- Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;2000(2):CD002993.
- 34.- Chen CT, Shan CX, Ran J et al. Cyclophilin A plays potential roles in a rat model of asthma and suppression of immune response. *J Asthma Allergy.* 2021;14:471-480.
- 35.- Singh Kalra S, Lamia I. A rare case of refractory asthma managed with azathioprine. *J Asthma.* 2020;57(9):1039-1041.
- 36.- Gubernatorova EO, Namakanova OA, Gorshkova EA et al. Novel anti-cytokine strategies for prevention and treatment of respiratory allergic diseases. *Front Immunol.* 2021;12:601842.
- 37.- Menzella F, Fontana M, Galeone C et al. A real-world evaluation of clinical outcomes of biologicals and bronchial thermoplasty for severe refractory asthma (BIOTERM). 2021;14:1019-1031.
- 38.- Svenningsen S, Nair P, Eddy RL et al. Bronchial thermoplasty guided by hyperpolarised gas magnetic resonance imaging in adults with severe asthma: a 1-year pilot randomised trial. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00268-2021.
- 39.- Langton D, Wang W, Sha J et al. Predicting the response to bronchial thermoplasty. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1253-1260.e2.

Dispositivos de inhalación

Saraí del Carmen Toral Freyre,
Rafael Patricio Castañón Rodríguez,
Angélica de Jesús Castolo Pérez


Introducción

La terapia a través de dispositivos de inhalación permite transportar fármacos mediante su inhalación directa a las vías respiratorias y desempeñan un papel crucial en el manejo de enfermedades pulmonares obstructivas como el asma;¹ el asma no controlada con apego deficiente a la terapia de inhalación se asocia con un mal control de síntomas, incremento de las exacerbaciones una disminución de la calidad de vida y mayor riesgo de mortalidad.²

El apego al tratamiento implica un compromiso mutuo entre el paciente y el profesional de salud, pues este último es responsable de reconocer las limitaciones y las circunstancias que influyen para que el paciente cumpla con el tratamiento, como pueden ser la complejidad del régimen, costos, creencias acerca de la terapia, seguridad de los medicamentos, necesidad y riesgo de dependencia a estos;³ por ende, es de suma importancia que el profesional de salud conozca los diferentes dispositivos de inhalación y considere los factores a evaluar para su elección, así como es su obligación establecer rapport adecuado para poder transmitir esta información y su importancia al paciente y familiares.⁴

Típos de dispositivos de inhalación

Aunque las bases de la terapia inhalada son empleadas desde hace más de cuatro mil años en casi todas las culturas antiguas, no fue sino hasta 1956 cuando aparecieron los primeros dispositivos manuales presurizados en Estados Unidos. Actualmente, la administración



de medicamentos por vía inhalada puede llevarse a cabo mediante cuatro diferentes dispositivos disponibles en el mercado:

1. Inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI)
2. Inhalador de nube de vapor suave
3. Inhalador de polvo seco (DPI)
4. Nebulizadores

Los inhaladores se valen de una fuerza proporcionada por una corriente de gas que actúa como vehículo para aplicar el fármaco de manera tópica en la mucosa de la vía aérea superior e inferior.⁵ Su efectividad depende de su adecuado manejo, por lo que educar al personal de salud y a los pacientes en su uso es fundamental para aprovechar al máximo el medicamento.

Los beneficios de la administración de medicamentos vía inhalada son:⁶ menor absorción sistémica, respuesta terapéutica más eficiente, menores dosis de fármacos y de efectos adversos.

Debido a las características físicas de las vías aéreas y fisicoquímicas de los medicamentos, su acción obedece a distintos principios y conceptos, que se discuten a continuación para cada tipo de dispositivo.

Aerosol

Un aerosol es un sistema de partículas sólidas y/o líquidas disueltas en un gas. Los aerosoles farmacológicos llevan partículas de diferentes tamaños, medidas en micras (μm), y para saber el tamaño de partículas que tiene una masa de aerosol, se calcula la mediana de la masa del diámetro aerodinámico (MMAD), que es el valor del diámetro de las partículas que se encuentran en la posición central que tiene la masa del aerosol. Su importancia radica en que, al tenerlo controlado, se asegura la reproducibilidad de la dosis, el depósito y la retención de aerosoles dentro de la vía aérea inferior.⁷

Entre más monodispersa esté una masa de aerosol, mayor retención y depósito tendrá dentro del árbol bronquial. Las partículas con MMAD menor o igual a $5 \mu\text{m}$ tienen mayor potencial de depósito pulmonar, al porcentaje de partículas con este MMAD se denomina fracción de partículas finas (FPF) y depende del tamaño de las partículas que conforman un aerosol del lugar en donde se depositarán y del mecanismo por el cual se depositarán en la vía aérea.

La cantidad de partículas que se entregan a la vía aérea (depósito) puede lograrse a través de tres mecanismos de depósito, adecuadamente definidos por el consenso formal de expertos en terapia nebulizada en México:⁷

Impactación: es un mecanismo de transporte mediante el cual las partículas mayores a $3 \mu\text{m}$, que viajan en el gas inhalado, siguen una trayectoria recta y se depositan al chocar con la mucosa de la vía aérea cuando hay cambios de dirección. Este depósito es directamente proporcional al tamaño y velocidad de la partícula.⁷

Sedimentación: en este mecanismo, las partículas que viajan en el gas inspirado se depositan por gravedad, es directamente proporcional al tamaño y el tiempo de estancia dentro de la vía aérea (pausa inspiratoria); sin embargo, sólo las partículas de tamaño menor a $5 \mu\text{m}$ logran llegar a la vía aérea periférica.⁷

Difusión Browniana: este depósito se origina del movimiento aleatorio de las partículas ocasionado por el choque entre ellas dentro de un gas o fluido. Cuando el diámetro de la partícula en cuestión es menor a $0.5 \mu\text{m}$ se depositan por este mecanismo y alcanzan las zonas más periféricas de la vía respiratoria,

alcanzando mayor depósito; sin embargo, aquellas partículas no depositadas son expulsadas a través de la exhalación.⁷

La mayoría de los aerosoles terapéuticos son heterodispersos, esto es, presentan un amplio rango de tamaño de sus partículas, que oscilan entre 0.001 µm y más de 100 µm de diámetro.⁷

El estudio del depósito de las distintas partículas en la vía aérea o en determinadas localizaciones del árbol traqueobronquial y del pulmón se hace mediante estudios escintigráficos con partículas marcadas radiactivamente, y mediante herramientas computacionales es posible tener un modelo tridimensional del depósito.⁷

La elección del dispositivo ideal depende de la edad, estado clínico, nivel de conciencia, coordinación musculoesquelética, flujo inspiratorio (FI), necesidad o no de uso de cámara espaciadora, tipo, combinación y dosis de fármacos a administrar, duración del tratamiento, experiencia previa con los sistemas de inhalación y preferencia del paciente (**Tabla 1**), es importante que este se le prescriba el inhalador adecuado, que garantice el mayor depósito pulmonar y se le eduque sobre su adecuado uso. Existen múltiples estudios que demuestran que el personal de salud y los pacientes con asma usan de manera inadecuada los inhaladores, lo que se traduce en mal apego al tratamiento y pobre control de la enfermedad.^{8,9}

A continuación, se describen las características de los cuatro diferentes dispositivos que existen actualmente para administrar medicamentos inhalados.

Tabla 1. Elección del dispositivo de inhalación con base en el flujo inspiratorio

FI <30 L/min	1. pMDI con CE
	2. Niños <4 años con CE con mascarilla facial
	3. Niños 4-6 años con CE con pieza bucal
	4. Nebulizador con boquilla o mascarilla
FI > 30 L/min	1. pMDI con o sin CE
	2. Niños <4 años con CE con mascarilla facial
	3. Niños 4- 6 años con CE con pieza bucal
	4. pMDI con adaptador para IDM en ventilación mecánica
	5. pMDI con cámara espaciadora en ventilación mecánica
	6. Nebulizaciones Jet o Mesh en ventilación mecánica
	7. DPI

FI: flujo inspiratorio; pMDI: inhaladores presurizados de dosis medida; IDM: inhalador de dosis medida; DPI: inhalador de polvo seco. CE: cámara espaciadora.

Fuente: elaboración de los autores.

1. Inhaladores dosis medida presurizados (Pressurized Metered Dose Inhaler, pMDI)

El primer dispositivo pMDI fue introducido en 1956 y, desde entonces, son muy utilizados en el tratamiento del asma debido a su pequeño tamaño y su portabilidad. Generan un aerosol a partir de la aplicación de una alta energía que proviene de un gas a presión (propelente) aplicado sobre una fase líquida con una velocidad de 2-8.4 m/s, produciendo la disrupción de la fase líquida del fármaco con la consecuente generación de un aerosol. El propelente se evapora de inmediato, constituyendo microcristales aerolizados heterogéneos del fármaco.

La dificultad para inhalar a través de estos dispositivos radica en la adecuación del FI del paciente a la emisión del aerosol por el dispositivo.⁸ Se requieren FI menores a 30 l/min y también coordinación entre la pulsación y la inspiración.

El avance tecnológico en el desarrollo de estos dispositivos involucra una fina interacción entre la válvula dosificadora, el propelente, la medicación, los disolventes y las sustancias tensoactivas, dando lugar a una masa de aerosoles con partículas más homogéneas, de menor diámetro, ultrafinas, emitidas a menor

Tabla 2. Técnica de inhalación con diferentes dispositivos de inhalación

Actividad	pMDI	PSI	Nebulizador	pMDI con cámara espaciadora
Posición del tórax	Erguido o sentado con el tórax recto		Tórax a 45 ° (<i>semifowler</i>) con el nebulizador vertical a 90°	Indistinta
Antes de colocarse el dispositivo en boca	Exhalar todo el aire			Continuar con su patrón respiratorio
Tipo de inhalación	Lenta y profunda	Rápida y profunda	Continuar con su patrón respiratorio	Por cada atomizada: Adultos: respirar 2-3 veces con uso de boquilla o 5-6 veces con mascarilla Niños: respirar 5-6 veces
Tiempo de apnea	de 10 segundos		No se requiere	
Enjuague de boca y garganta	Siempre		Si y limpieza de cara	Siempre

Fuente: elaborada por los autores.

velocidad, favoreciendo la sedimentación, la difusión y el depósito pulmonar con una menor impactación.⁸ La velocidad de la salida del dispositivo es bimodal, el primer pico es cuando el aerosol sale por la boquilla, el segundo pico ocurre entre 60 y 115 milisegundos después y dependerá del dispositivo que se use, posteriormente hay una disminución progresiva de la velocidad de ambos picos.

El diseño del dispositivo ofrece la posibilidad de entregar dosis fijas del fármaco (cuando se encuentran en suspensión, es necesario agitarlo antes de la administración, para alcanzar dosis homogénea en cada aplicación). La técnica de inhalación para su adecuado uso se describe en la **Tabla 2**.


Los inhaladores pMDI se dividen en: pMDI convencionales, generan partículas entre 1 y 4 µm. El aerosol que generan sale a gran velocidad, por lo que, si no existe una buena coordinación, una gran parte puede impactarse en orofaringe. Pueden generar el efecto frío-freón, que es cuando el paladar blando cae al sentir el aerosol frío y al sentir las partículas en la orofaringe; esto ocasiona que el paciente deje de inspirar, e incluso puede toser o generar broncoespasmo paradójico (**Figura 1**).⁸



Figura 1. Tipos de pMDI.

Fuente: **A)** <https://i0.wp.com/laboticadetete.com/wp-content/uploads/2016/02/Como-utilizar-correctamente-inhalador-ventolin.jpg?resize=598%2C262&ssl=1>, https://p.turbosquid.com/ts-thumb/Tm/aTkWUV/PU5klxOk/preview01/jpg/1430955883/1200x1200/fit_q99/10e5f5dc7ade95e9e8140577a-be81b18bd5d893f/preview01.jpg, https://mimsshst.blob.core.windows.net/drug-resources/SG/pic/Serentide%2025_125%20evohaler43500e3c-089f-4946-901e-a665013fa0e6.GIF, <https://trixeohcp.ie/wp-content/uploads/trixeo-new-inhaler.png>, **B)** https://www.plmconnection.com/plmservices/PharmaSearchEngine/Mexico/DEF/SIDEF/400x400/chiesi_innovair_aerosol_120_dosis.png, <https://nomenclator.org/img/forma.1200/trimbow-87-microgramos-5-microgramos.jpg>, **C)** <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQxf6V7XbWVJvZm5We3cKjjsnDDm3q71KCccVAGLo0vui9qLZFhoD7l0IsD00KhWRjqivQ&usqp=CAU>, **D)** <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQxf6V7XbWVJvZm5We3cKjjsnDDm3q71KCccVAGLo0vui9qLZFhoD7l0IsD00KhWRjqivQ&usqp=CAU>.

a) pMDI de partículas ultrafinas, son soluciones con DMMA de 1.4 µm, aproximadamente, con propelente de hidrofluoroalcano (HFA). El orificio de salida es menor, ofrece una salida del aerosol más lenta, facilita la coordinación durante la maniobra de inhalación, menor impactación en orofaringe y mayor depósito pulmonar, (hasta en un 56% de la dosis emitida). El efecto frío-freón es menor.⁸



b) pMDI activados por la inspiración (Breath Actuated Inhalers, BAI), diseñados para facilitar y simplificar el manejo del dispositivo al administrar fármacos por vía inhalada. Actualmente no se encuentran disponibles en el mercado mexicano.⁸

2. Inhalador de nube de vapor suave (Soft Mist Inhaler, SMI)

Son dispositivos híbridos entre los pMDI (diseño, tamaño, portabilidad y facilidad de uso) y los nebulizadores (generan aerosol fácilmente respirable, sin propelentes). La propulsión de las partículas se logra mediante una fuerza mecánica (generada por man muelle) sobre el fármaco en solución, no contiene propelentes. El diámetro de las partículas en el 75% del aerosol es de 1 a 5.8 μm , lo que facilita un mayor depósito. La salida del aerosol es lenta, de 0.8 m/seg, permitiendo la coordinación entre la inhalación y el disparo del dispositivo, mayor depósito y menor impacto orofaríngeo. La nube de aerosol dura 1.5 segundos, mayor que los pMDI convencionales, lo que permite mejor coordinación entre la maniobra de inhalación y la liberación del fármaco.⁸

3. Inhalador de polvo seco (DPI)

Estos dispositivos portátiles permiten la administración de formulaciones en polvo a los pulmones para el tratamiento de las enfermedades respiratorias; se caracterizan por no contener propelente, ser de fácil manejo y duraderos. Si bien son una alternativa cuando se quiere superar el problema de coordinar la inhalación y la activación del dispositivo como en el caso de los pMDI, requieren de un FI y una técnica adecuados. Los DPI son accionados por la respiración; es decir, el FI del paciente crea la energía para desagregar las partículas finas del fármaco, permitiendo la aerolización heterodispersa de dichas partículas lo suficientemente pequeñas como para entrar en los pulmones ($<5 \mu\text{m}$).^{10,11}

El FI requerido para una correcta administración de un DPI es de 30-60 l/min; sin embargo, según los hallazgos de estudios observacionales *in vitro* y a pequeña escala, los valores mínimos y óptimos específicos del inhalador oscilan entre 20 y 65 l/min.^{11,12} Los niños pequeños y pacientes con obstrucción al flujo aéreo por asma pueden no ser capaces de generar un FI óptimo para usar un DPI, por ende, no suelen recomendarse para pacientes menores de 5 o 6 años.^{11,12}

Cada DPI tiene una resistencia al flujo aéreo diferente, lo que determina el esfuerzo requerido para dispersar el polvo haciendo de este un factor que interviene en el depósito pulmonar del fármaco, además de la humedad y los cambios de temperatura (**Tabla 3**).

Dependiendo del diseño del dispositivo; es decir, del número de dosis del fármaco que proporcionan, pueden clasificarse los DPI en dos grupos: de dosis única o monodosis (que deben cargarse antes de ser usados) y multidosis (contienen el total de dosis) (**Figura 2**). Ambos comparten la misma técnica inhalatoria (**Tabla 2**).

4. Dispositivos generadores de aerosoles. Nebulizadores

Los nebulizadores son equipos de primera línea para administrar medicamentos directamente en la vía aérea inferior que requieren mínima cooperación del paciente.^{13,14}

Dentro de la clasificación general se encuentran los llamados nebulizadores de pequeño volumen (Small Volume Nebulizers, SVN) que cuentan con diversos escenarios clínicos de aplicación y pueden ser utilizados en el paciente pediátrico, adulto y adulto mayor, reduciendo así la limitación de la coordinación del pa-

Tabla 3. Resistencias intrínsecas de los dispositivos de polvo seco

Resistencia	Baja (<5 mbar)	Intermedia (5-10 mbar)	Alta (>10 mbar)
Flujo inspiratorio	90-110 l/min	40-70 l/min	20-35 l/min
Dispositivo de polvo seco	Aerolizer® Breezhaler®	Turbuhaler® Accuhaler® Ellipta® Novolizer® Genuair®	Handihaler® Easyhaler® Twisthaler®

Fuente: elaborado por los autores.



Figura 2. Tipos de DPI.

Fuente: tomado de Turbuhaler®: <https://www.pngkey.com/maxpic/u2e6e61y3t4u2u2/Twisthaler®:https://www.fpanetwork.org/device/asmanex-twisthaler/> Easyhaler®: <https://www.mims.co.uk/com-bined-laba-steroid-inhaler-added-easyhaler-range/respiratory-system/article/1446601> Accuhaler®: <https://www.healthnavigator.org.nz/medicines/i/inhaler-devices/?tab=10757> Breezhaler®: <https://www.rightbreathe.com/medicines/ultibro-breezhaler-85microgram43microgram-inhalation-powder-capsules-with-device-novartis-pharmaceuticals-uk-ltd-30-capsule-3-x-10-capsules/> Aerolizer®: <https://medicdrive.org/how-to-use-an-aerolizer/> Handihaler®: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/spiriva_c%C3%A1psulas/28/101/9876/14 Genuair®: <https://www.quironsalud.es/hospital-madrid/es/cartera-servicios/neumologia/escuela-pacientes/taller-inhaladores/dispositivos-inhalacion-principios-activos> Netxhaler®: <https://www.omnia-health.com/product/chiesi-foster-nexthaler-100mcg6mcg> Ellipta®: <https://gskpro.com/es-co/deeplinks/eficacia/>

ciente. Se denominan "de pequeño volumen" dado que, por lo general, permiten nebulizar no más de 5 ml de solución o fármaco para este fin.⁷ Entre sus ventajas están el que favorecen la versatilidad en las mezclas y la variedad de medicamentos que pueden aerolizarse,

son de uso hospitalario o en el domicilio, no precisan de una técnica de respiración específica (**Tabla 2**), pueden usarse con diferentes interfaces y adaptarse a los circuitos de ventilación asistida. Entre sus desventajas se encuentran que requieren ensamblaje y supervisión de su operación, susceptibilidad a contaminación por limpieza inadecuada del equipo, el volumen residual, la variabilidad en los tiempos de aerolización y los recursos eléctricos y/o fuentes de gas a presión que ocupan.¹⁵

La clasificación general de los nebulizadores de pequeño volumen, de acuerdo con la Asociación Americana para el Cuidado Respiratorio (AARC)^{13,15} es la siguiente (**Figura 3**):



Figura 3. Tipos de nebulizadores.

a. Nebulizador tipo jet con tubo reservorio. **Tomado de:** <https://mederen.com/catalog/oxygen/nebulisers/jet-nebulizer-set.html> **b.** Nebulizador tipo jet con compresor. **Tomado de:** <https://www.allinmedical.com.mx/products/nebulizador-nec21-omron> **c.** Nebulizador tipo jet con bolsa reservorio. **Tomado de:** <https://rtmagazine.com/products-treatment/monitoring-treatment/therapy-devices/products-2020-aerosol-delivery/> **d.** Diversos tipos de nebulizadores jet con efecto Venturi activo. **Tomado de:** GEMA Inhaladores. Terapia inhalada; fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas (2018) **e.** Nebulizador ultrasónico portátil. **Tomado de:** <https://www.muuchmedica.com/producto/citizen-cun-60/> **f.** Dos modelos de nebulizador de malla vibrante (MESH). **Tomado de:** <https://loommedical.com/product/nebzmart-nebulizador/>, <https://www.ucinmedica.com/producto/adaptador-y-espa-ciador-con-boquilla-mascarilla-para-microbomba-aerogen/>

a. Nebulizadores neumáticos o tipo "jet"

- Jet con tubo reservorio
- Jet con bolsa reservorio
- Jet activado a la inspiración (manual y mecánico)
- Jet con efecto Venturi a la inspiración (válvula unidireccional)

b. Nebulizadores de malla vibratoria

c. Nebulizadores ultrasónicos

a. Nebulizadores neumáticos o tipo "jet"

Son reconocidos principalmente por su principio de funcionamiento simple (efecto Bernoulli), requieren de una fuente neumática (gas o compresor) para generar el rompimiento de las partículas; para que este

rompimiento sea el correcto (5-10 μm), debe asegurarse el flujo de salida eficiente para este tipo de equipos que, de acuerdo con las recomendaciones de la AARC, es de 6-8 l/min a 50 psi.¹⁶ Son los más económicos y versátiles y pueden adaptarse a boquilla o mascarilla (**Figura 3**). El volumen residual del medicamento en estos equipos puede variar de 0.5 a 2 ml.⁷ No se recomiendan para nebulizar líquidos muy espesos u oleosos (como antibióticos o suspensiones). Se recomiendan equipos tipo PARI LC® y MESH® para nebulizar tobramicina y colistina, y equipos PARI LC® o PARI Baby® para alfa-dornasa, que son activados a la inspiración.⁷

Debe tenerse en cuenta que existen factores técnicos y relacionados con el paciente que modifican el desempeño de los nebulizadores tipo "jet" (**Figura 3**).¹⁵

b. Nebulizadores de malla vibratoria

Estos equipos son los que ofrecen mayor avance tecnológico en la actualidad, su principio de funcionamiento se basa en hacer vibrar (aprox. 130 kHz), una placa con múltiples orificios (de 1,000 a 6,000) por donde el medicamento atraviesa y de esta forma logra romperlo en partículas muy pequeñas, de 2-3 μm , aproximadamente. Permiten nebulizar todo tipo de medicamentos líquidos, tanto viscosos oleosos, aunque para estos su desempeño puede ser variable de acuerdo con la masa de la sustancia. El volumen residual que generan estos equipos varía entre 0.1 y 0.5 ml, son compatibles con interfaz bucal u oronasal, sin requerir coordinación o técnica por el paciente (**Figura 3**). También pueden adaptarse a ventilación mecánica.

c. Nebulizadores ultrasónicos

La tecnología de estos nebulizadores ha caído en desuso; sin embargo, pueden ser encontrados todavía en algunos escenarios clínicos. Su principio de funcionamiento consiste en generar partículas de aerosol a partir de la producción de vibraciones acústicas de 1-3 MHz a través de un cristal transductor piezoeléctrico, la frecuencia de estas ondas y vibraciones determinará el tamaño de las partículas que fluctúa entre las 1-6 μm .^{13,15} Su mayor inconveniente es que la energía mecánica ultrasónica genera calor, provocando que las soluciones a nebulizar puedan sufrir cambios en su composición; adicionalmente, los medicamentos altamente viscosos y las suspensiones no son fácilmente aerosolizadas. A pesar de esto, frente a los dispositivos "jet" ofrecen menor volumen residual, de aproximadamente 0.5 ml.

Interfaces de uso con generadores de aerosol

Existe una amplia variedad de dispositivos que se utilizan como interfaces entre el paciente y los nebulizadores, entre estos encontramos: piezas bucales, mascarillas de aerosolterapia, cascos y cámaras espaciadoras, estos últimos aplicables a la ventilación mecánica.¹³ La evidencia no encuentra diferencia en la eficacia entre los distintos tipos de interfaces, pero es importante que la elección esté de acuerdo con las características del paciente y que sea la más adecuada para cada escenario clínico (**Figura 4**).

Discusión

Independientemente del medicamento inhalado, la preferencia del paciente por un dispositivo inhalador específico es crucial para lograr el control del asma en el largo plazo.



Figura 4. Diferentes tipos de interfaces.

a. Boquilla para aerosolterapia. **Tomado de:** <https://www.boundtree.com/airway-oxygen-delivery/nebulizers/nebulizer-mouthpiece-universal-22mm-l/p/661998> **b.** Mascarillas para aerosolterapia. **Tomado de:** <https://ventureresp.com/hudson-rci-adult-elongated-aerosol-masks-50-cs-001083/>, <https://www.philips.com.au/healthcare/product/HC0077800/sidestream-nebulizer-mask> **c.** Capuchón o casco para aerosol-terapia. **Tomado de:** <https://www.semanticscholar.org/paper/Aerosol-delivery-in-respiratory-syncytial-virus-or-Amirav-Oron/c4cdfbe089718dcbc1f604d8738d20692925b4d3> **d.** Diversos tipos de adaptadores para ventilación mecánica. **Tomado de:** GEMA Inhaladores. Terapia inhalada; fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas (2018).

Elegir el dispositivo adecuado aumenta el apego, reduce los errores en la técnica de inhalación y mejora la satisfacción del paciente.

Siempre que sea posible, se recomienda utilizar un único tipo de dispositivo,⁸ no obstante, cambiar de un DPI a un pMDI para el tratamiento del asma con dosis fija de corticosteroides inhalados/agonistas β de acción prolongada puede ser tan efectivo y rentable como permanecer en un DPI.¹⁷

Conclusiones

Dado que la utilización adecuada de los inhaladores es uno de los pilares en el tratamiento de pacientes con asma, los profesionales sanitarios implicados en su atención deben conocer las especificaciones de cada uno acorde al medicamento a administrar y la técnica de inhalación de cada dispositivos para poder explicar, demostrar, revisar y corregir la maniobra con el objetivo de mejorar el control del asma mediante el apego.

Fuentes consultadas

- 1.- Sorino C, Negri S, Spanevello A et al. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur J Intern Med.* 2020;75:15-18.
- 2.- Ángeles-Garay U, Becerril-Ángeles MH, Morán-Sotelo D et al. Control del asma y calidad de vida en niños asmáticos y sus cuidadores. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(5):548-556.
- 3.- Venancio-Hernández M, Mendieta-Flores E, Mendiola-Marín J et al. Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave. *Rev Alerg Mex.* 2022;69(suppl 1):s94-s111.
- 4.- Valero A, Ribó P, Maíz L et al. Asthma patient satisfaction with different dry powder inhalers. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(2):133-138.
- 5.- Salas Hernández J, Chapela Mendoza R, Vargas MH. *Asma y condiciones especiales.* Pydesa, 2015.
- 6.- Área de asma de SEPAR, Área de enfermería de SEPAR, Departamento de asma ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(Suppl 1):2-14.
- 7.- Cano-Salas MC, Castañón-Rodríguez RP, Toral-Freyre SC et al. Consenso 2020 en terapia nebulizada en México. Consenso formal de expertos en terapia nebulizada en México. *Neumol Cir Tórax.* 2021;80(Suppl1):s6-s47.
- 8.- Sociedad Española de neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Guía Española para el Manejo del Asma 5.2 (GEMA). Tomado de <www.serpar.es/mode/1812>, consultado el 30 de enero de 2023.
- 9.- Hagmolen of ten Have W, van de Berg NJ, Bindels PJE et al. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma.* 2008;45(1):67-71.
- 10.- Häußermann S, Arendsen LJ, Pritchard JN. Smart dry powder inhalers and intelligent adherence management. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;191:114580.
- 11.- Alharbi AS, Yousef AA, Alharbi SA et al. Application of aerosol therapy in respiratory diseases in children: A Saudi expert consensus. *Ann Thorac Med.* 2021;16(2):188-218.
- 12.- Anderson M, Collison K, Drummond MB et al. Peak inspiratory flow rate in COPD: an analysis of clinical trial and real-world data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:933-943.
- 13.- Hess DR, MacIntyre NR, Galvin WF, Mishoe SC. *Respiratory care: principles and practice.* 4ta edición. Jones & Bartlett Learning. 2016.
- 14.- Sandoval-Gutiérrez JL, Mendoza-Romero V, García-Torrenta R. Terapia respiratoria: oxigenoterapia, terapia inhalada y ventilación no invasiva. En Salas J, Vázquez JC. *Terapéutica en neumología.* McGraw Hill: México, 2021, pp. 321-329.
- 15.- Gardenhire DS, Burnett D, Strickland S, Myers TR. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. American Association for Respiratory Care/Philips. 4ta edición. 2017.
- 16.- Ari A, Restrepo RD, American Association for Respiratory Care. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. *Respir Care.* 2012;57(4):613-626.
- 17.- Kook Rhee C, van Boven JFM, Ming SWY et al. Does changing inhaler device impact real-life asthma outcomes? Clinical and Economic evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):934-942.

Diagnósticos diferenciales en asma: ACOS y otras enfermedades pulmonares obstructivas

Guillermo Martínez Cuevas


Introducción

Es posible considerar al asma y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como padecimientos que, aunque diferentes, comparten características fisiológicas y clínicas, por lo que reconocer al síndrome de superposición asma-EPOC (ACOS) como una entidad clínica diferenciada resulta de vital importancia para el pronóstico y para elegir las estrategias terapéuticas más convenientes;¹ sin embargo, aún no existe un criterio universalmente aceptado para definir al ACOS.

Definiendo al síndrome de superposición asma-EPOC

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) fue la primera en diferenciar al ACOS como un fenotipo clínico independiente debido a su relevancia y a los cambios en el manejo que implica y que serán considerados más adelante. En España se tiene a CHAIN (COPD History Assessment In Spain), una de las cohortes más estudiadas en la que el fenotipo de ACOS es de alrededor del 15%, datos que coinciden estrechamente con lo observado en México.²

En 2015, en una publicación conjunta de la Global Initiative for Asthma (GINA) y la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) se nombró, por primera vez de manera



formal, al síndrome de superposición asma-EPOC, al definirla como "la limitación persistente del flujo aéreo con características compartidas de asma y EPOC".³ Con base en esta definición, aunque un tanto inexacta, el Consenso Europeo para la Definición del Síndrome de Superposición Asma-EPOC consideró, en 2016, los siguientes criterios para su diagnóstico.⁴

Criterios mayores (todos necesarios):

1. Limitación persistente al flujo aéreo (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada [FEV1]/capacidad vital forzada [FVC] <70% o debajo del límite inferior de normalidad [LIN]).
2. Índice tabáquico mayor a 10 paquetes/año o exposición equivalente a biomasa.
3. Historia documentada de asma antes de los 40 años o respuesta positiva al broncodilatador de más de 400 mL

Criterios menores (al menos uno):

1. Historia de atopia o rinitis alérgica.
2. Respuesta positiva al broncodilatador (200 mL y 12%).
3. Eosinofilia en sangre periférica (>300 eos/ μ L).

La actualización de la Estrategia Gold en 2020 abandonó definitivamente el uso del término "superposición asma-EPOC", bajo la premisa de que ambas enfermedades son trastornos diferentes que pueden compartir características en común, como la eosinofilia o la respuesta positiva al broncodilatador.⁵

Epidemiología del ACOS

De acuerdo con el estudio POPE, la prevalencia de ACOS en pacientes con EPOC es de 7%, aproximadamente. Esta prevalencia coincide ampliamente con estudios descriptivos realizados en otras latitudes,⁶ el estudio PUMA (iniciativa de la Asociación Latinoamericana de Tórax) encontró una prevalencia similar (**Figura 1**).⁷

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se han realizado estudios similares, encontrando una elevada prevalencia de este síndrome, cerca del 13%; los pacientes que cumplían con las características de esta clasificación presentaban mayor número de exacerbaciones y síntomas, así como mayor morbilidad que aquellos que no.⁸

A pesar de la significativa heterogeneidad dentro de la población de pacientes, los estudios sugieren que el ACOS es más frecuente en mujeres, en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) más alto y en aquellos con niveles socioeconómicos y educativos más bajos en comparación con pacientes con EPOC.² Además, algunos estudios sugieren que los pacientes con ACOS pueden tener un peor control de la enfermedad con respecto a la función pulmonar, las tasas de exacerbación y los síntomas respiratorios que aquellos con asma o EPOC sin superposición.⁵

Fisiopatología

La hipótesis holandesa sugiere que tanto el asma como la EPOC provienen de una sola entidad patológica, pero factores como la genética y la exposición ambiental influyen en el fenotipo clínico; es decir, la ACOS

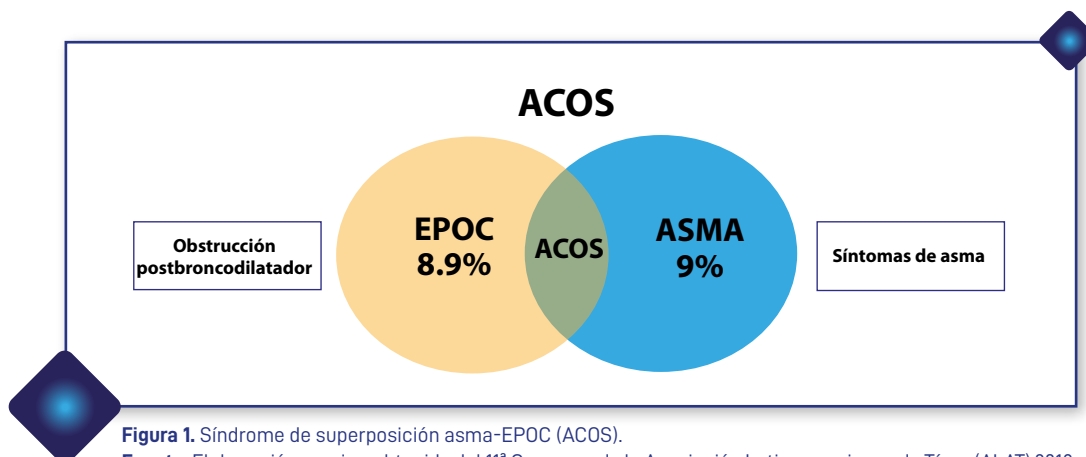


Figura 1. Síndrome de superposición asma-EPOC (ACOS).

Fuente: Elaboración propia y obtenido del 11º Congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2018.

estaría entre el asma y la EPOC en el mismo espectro continuo. Por su parte, la hipótesis británica sostiene orígenes separados para ambas enfermedades, cada una con sus propios impulsores inflamatorios característicos, incluida la inflamación alérgica en el asma y factores como la infección bacteriana crónica en la EPOC. En esta hipótesis, propuesta por Nicolaas Gerardus Maria Orié en 1960, los factores únicos impulsarían un tipo específico de inflamación que diferenciaría a la ACOS del asma y la EPOC.⁹

Características clínicas

El abordaje se fundamenta inicialmente en la sospecha diagnóstica para asma o EPOC. Las características clínicas incluyen edad de 40 años o más, disnea de esfuerzo, obstrucción fija del flujo aéreo parcialmente reversible (sin reversibilidad) y antecedentes de atopia y/o alergias.


Evaluación del ACOS

Clínica y anamnesis

Además de la sospecha clínica obtenida durante la anamnesis del paciente: gravedad, frecuencia y duración de los síntomas respiratorios, se debe interrogar detalladamente sobre las exposiciones ocupacionales, antecedente de tabaquismo directo o indirecto, así como exposiciones domésticas a biomasa, vapores o polvos que puedan suponer un antecedente de exposición importante para el desarrollo de la EPOC.

Pruebas de función pulmonar

La espirometría con broncodilatador es un componente pivotal de la evaluación de las vías respiratorias. Si bien la limitación del flujo aéreo espiratorio es necesaria para el



diagnóstico de ACOS, por lo general no ayuda a diferenciar entre asma y EPOC; sin embargo, un aumento en FEV1 o FVC de más de 15% del valor predicho orienta el diagnóstico de asma mientras que la obstrucción persistente (no reversibilidad en la espirometría) sugiere ACOS, similar a los pacientes con EPOC, que suelen tener cambios mínimos o nulos en la espirometría posterior a la administración del broncodilatador.²

La capacidad de difusión reducida en la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es más común en la EPOC que en el asma, pues indica afectación vascular temprana o destrucción parenquimatosa característica del enfisema pulmonar. Sin embargo, no se han determinado umbrales al respecto.⁸

Imagenología

La radiografía de tórax puede mostrar datos indirectos de atrapamiento aéreo: hiperinsuflación pulmonar, horizontalización de los arcos costales y datos sugestivos de hipertensión pulmonar, pero, por lo general, no ayuda a diferenciar entre asma y EPOC. En caso de incertidumbre diagnóstica, podría solicitarse una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en la que puede evaluarse la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas: un patrón en mosaico y la ausencia de enfisema pueden ser datos indirectos de asma o sugerentes de ACOS de acuerdo con el contexto clínico.⁵

Estudios de gabinete

Un nivel elevado de inmunoglobulina E (IgE) sérica total (>100 unidades internacionales/ml), recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica (>300 células/ μ l) y evidencia de alergia (pruebas cutáneas) pueden inclinar hacia el diagnóstico de asma. Sin embargo, no hay que olvidar que el recuento elevado de eosinófilos en sangre o esputo son un marcador de mal pronóstico en la EPOC.³

Diagnóstico

La etiqueta clínica "ACOS" se ha utilizado en pacientes con características clínicas tanto de asma como de EPOC, aunque no se ha acordado una distribución específica de características que asegure un "diagnóstico de certeza" de ACOS. Hasta ahora se han señalado los criterios diagnósticos desarrollados por la ERS/ATS en 2016, pero existe una diversidad de criterios propuestos por diferentes sociedades y autores (**Tabla 1**).



Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el mismo tanto en asma como EPOC: prevenir el deterioro de la función pulmonar, controlar el riesgo futuro y mejorar la calidad de vida. Como ya se ha visto, los esteroides inhalados son la base del tratamiento en el asma y se recomienda que los pacientes con EPOC con características Th2-alto reciban corticosteroides inhalados (CSI).⁸

Tratamiento no farmacológico

Abandono del tabaquismo: es un paso fundamental en el manejo de todas las personas que fuman. Se ha demostrado que incluso un breve consejo para dejar de fumar aumenta las tasas de abandono. Se recomienda una combinación de terapia cognitivo-conductual y terapia farmacológica que puede otorgarse en clínicas especializadas para la cesación del tabaquismo. De igual forma, es imprescindible evitar la exposición a fuentes de humo o polvos, inhalantes o irritantes, tanto de forma doméstica como en el trabajo.¹⁰

Vacunación: las infecciones son causa común de exacerbación tanto en el asma como en la EPOC. Debe administrarse vacuna anual contra la influenza a todos los adultos, en particular a aquellos con EPOC o ACOS. La vacunación contra el neumococo reduce las exacerbaciones y la neumonía adquirida en la comunidad en la EPOC, asma y ACOS.¹¹

Evitar alérgenos: en pacientes con sospecha de contribución alérgica al ACOS, evitar los alérgenos puede reducir los síntomas.³

Rehabilitación pulmonar: mejora los síntomas, calidad de vida, función pulmonar, utilización de la atención médica y la supervivencia en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. La mayor parte de la evidencia que respalda el beneficio de la rehabilitación pulmonar proviene de estudios de pacientes con EPOC y también se observan en pacientes sintomáticos con otras enfermedades respiratorias.¹²

Farmacoterapia

Las estrategias iniciales para la farmacoterapia descritas por la declaración conjunta de GINA/GOLD sobre ACOS presenta un bajo nivel de evidencia, ya que se basan en la opinión de expertos. Esto es porque los datos formales son limitados, ya que los ensayos clínicos para el asma y la EPOC suelen excluir a los pacientes con características de ACOS.

Los medicamentos inhalados son la base de la terapia para ambos padecimientos. Se utiliza un enfoque escalonado de acuerdo con los síntomas y las exacerbaciones; sin embargo, existe una distinción clave entre ambos algoritmos de tratamiento: la introducción de los CSI (**Figura 2**).

Corticosteroides inhalados: en asma, los CSI se introducen tempranamente en el tratamiento con el fin de disminuir el riesgo de exacerbaciones graves, mejorar y controlar la enfermedad y reducir la pérdida de la función pulmonar. Los pacientes que interrumpen el tratamiento con CSI, tienen un mayor riesgo futuro de descontrol y exacerbaciones.¹³ Pocos ensayos clínicos han evaluado la seguridad y eficacia de la combinación CSI/LABA en poblaciones con ACOS; sin embargo, hay un incremento limitado en el FEV1 de los pacientes con ACOS que usan CSI.¹⁴

Monoterapia con LABA en ACOS: mientras que la terapia con LABA o LAMA tienen una importancia relativamente equivalente y son una opción inicial en la terapia de mantenimiento de la EPOC, en asma suele evitarse esta monoterapia debido a la seguridad que vincula el uso de salmeterol con el aumento de la morbilidad en pacientes afroamericanos, por lo que se desaconseja su uso.¹⁵ Así como los pacientes con asma o EPOC, aquellos con ACOS deben tener acceso inmediato a un broncodilatador inhalado SABA o SAMA para el alivio de los síntomas según sea necesario.¹³ A pesar del riesgo de neumonía que presentan los pacientes con EPOC al utilizar CSI,¹⁶ estos sí se encuentran indicados en pacientes con ACOS, ya que son el pilar fundamental en la terapia para el asma. Por otra parte, evidencia reciente sugiere que existe una relación entre mayores niveles de eosinófilos en sangre y la respuesta de CSI en la EPOC.¹⁷ Por estos hallazgos y lo replicado en ensayos clínicos se ha dado pie a la introducción de la denominada triple terapia.

Tabla 1. Comparación de criterios para ACOS

Sociedad	Criterios mayores	
<p>Consenso español</p>	<p>EPOC más:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta (+) a broncodilatador en FEV1 >15% y >400 ml - Eosinofilia en esputo - Historia previa de asma 	
<p>Consenso de GINA/GOLD</p>	<p>Más probable EPOC si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio > 40 años - Persistencia de los síntomas - Síntomas diarios con disnea de esfuerzo y días buenos/malos - La tos crónica y el esputo preceden al inicio de la disnea, sin relación con los desencadenantes - Limitación persistente documentada del flujo aéreo espiratorio (FEV1/FVC posterior al broncodilatador <70% - Función pulmonar anormal entre los síntomas - Diagnóstico médico previo de EPOC, bronquitis crónica o enfisema - Exposición prolongada a un factor de riesgo: tabaco o biomasa) - Los síntomas empeoran lentamente con el tiempo (curso progresivo a lo largo de los años) - El tratamiento broncodilatador de acción rápida sólo proporciona alivio limitado - Radiografía de tórax con características de hiperinflación grave 	
<p>Consenso europeo</p>	<p>EPOC más:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV1/FVC <70% o LIN en pacientes ≥40 años de edad >10 paquetes-año de consumo de tabaco o - Exposición equivalente a la contaminación del aire interior o exterior - Antecedentes documentados de asma antes de los 40 años o - Reversibilidad broncodilatadora >400 ml en FEV1 	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada, FVC: capacidad vital forzada; IgE: inmunoglobulina E; LIN: límite inferior de normalidad.
 Fuentes: GINA/GOLD, 2017,³ Sin et al., 2016⁴ y Soler-Cataluña et al., 2012.³⁰

Criterios menores	Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> - IgE sérica total alta - Historia personal de atopia - Respuesta (+) al broncodilatador en >2 ocasiones 	<p>2 criterios principales O 1 criterio principal Y 2 criterios menores</p>
<p>Más probable asma si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad de inicio <20 años - Variación de los síntomas en periodos cortos - Empeoramiento de los síntomas por la noche/temprano en la mañana - Síntomas provocados por el ejercicio, las emociones/risas, el polvo o la exposición a alérgenos - Variabilidad documentada de la limitación del flujo de aire (flujo máximo, espirometría) - Función pulmonar normal entre síntomas - Diagnóstico médico previo de asma - Antecedentes familiares de asma o atopia/eczema - Sin empeoramiento de los síntomas con el tiempo (los síntomas varían según la estación o de un año a otro) - Puede mejorar espontáneamente o tener una respuesta inmediata a broncodilatadores o esteroides inhalados durante semanas - Radiografía de tórax normal 	<p>Si hay >3 criterios para asma o EPOC, es probable que el paciente tenga esa enfermedad Un número similar de criterios para asma y EPOC es sugestivo de ACOS</p>
<p>EPOC más:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes documentados de atopia o rinitis alérgica - Reversibilidad broncodilatadora de FEV1 \geq200 ml y 12% desde el inicio en \geq2 visitas - Recuento de eosinófilos en sangre periférica de \geq300 células/ml 	<p>3 criterios principales Y 1 criterio menor</p>

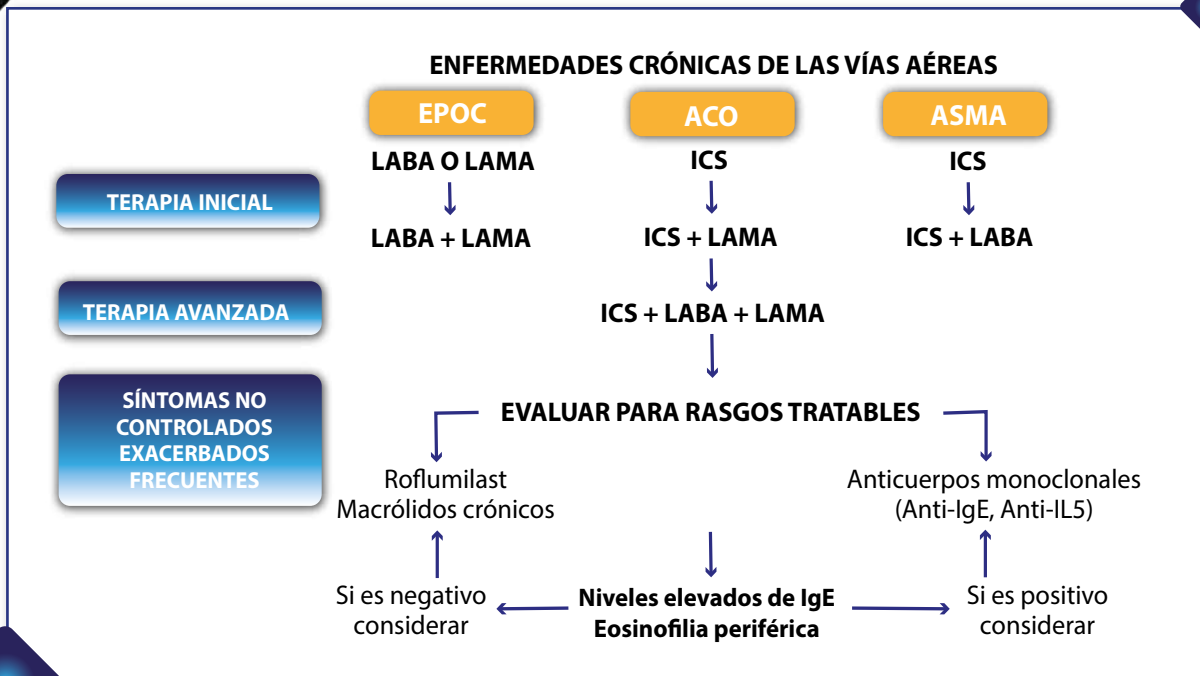


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para las enfermedades crónicas de las vías aéreas.
Fuente: elaboración propia con información de Maselli et al., 2019.¹⁴

Triple terapia: Al igual que en pacientes con asma o EPOC con síntomas persistentes o exacerbaciones frecuentes y que se encuentran en tratamiento con una combinación de CSI/LABA, se recomienda la adición de LAMA como escalón terapéutico agregado. Lo anterior proviene de la experiencia previa en pacientes con asma grave persistente o EPOC con exacerbaciones recurrentes, ya que parece haber una mejoría del FEV1 al usar la triple terapia. Un ensayo clínico, aleatorizado y abierto en 17 pacientes con ACOS encontró que agregar bromuro de umeclidinio (LAMA) a furoato de fluticasona /vilanterol (CSI/LABA) logró una mejoría en el FEV1 después de cuatro semanas.¹⁸

Agentes biológicos

Los pacientes que continúan con síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar de recibir triple terapia deben ser evaluados en busca de características individuales, como sensibilidad a alérgenos, IgE sérica total elevada y eosinofilia en sangre periférica, lo que podría apoyar el uso de uno o más de los agentes biológicos que se han desarrollado para el asma, esperando buena respuesta. Es posible que estas terapias puedan beneficiar a los pacientes con ACOS. Datos recientes sugieren que algunas personas con ACOS también pueden compartir impulsores de la enfermedad como inflamación tipo 2 típica en algunos pacientes con asma.¹⁹

A falta de grandes estudios clínicos aleatorizados en pacientes con ACOS, se utilizan los mismos criterios que en el asma grave persistente. Debe recordarse que el uso de medicamentos biológicos es personalizado y manejado por un equipo multidisciplinario.

Roflumilast: es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa-4. Se ha demostrado que en pacientes con EPOC, FEV1 <50% del valor teórico y antecedentes de exacerbaciones frecuentes mejora la función pulmonar y la frecuencia de exacerbaciones, mientras que en pacientes con asma se ha demostrado un aumento de la función pulmonar y beneficio en el control de los síntomas. A pesar de que no existen estudios clínicos en pacientes con ACOS, el uso de este medicamento podría ser de utilidad, particularmente en aquellos con exacerbaciones frecuentes.¹⁴

Macrólidos: la azitromicina ha sido vinculada a una reducción en las tasas de exacerbaciones en personas con EPOC y actualmente se recomienda para aquellas con exacerbaciones frecuentes que no son fumadores activos.²⁰ Su utilidad en asma ha sido controvertida; sin embargo, pueden considerarse en aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes debido a la evidencia en la EPOC y mayor evidencia de beneficios en el asma. Un área de oportunidad está representada por la realización de ensayos clínicos en pacientes con ACOS.

Biomarcadores en ACOS

Tanto en el asma como en la EPOC, el uso de biomarcadores ha sido bien establecido. Desafortunadamente para los pacientes con ACOS, no existe un solo biomarcador que englobe o diagnostique las características de esta sobreposición.

Al igual que en el asma y en la EPOC, el ACOS es una enfermedad heterogénea con diversos fenotipos de la enfermedad, incluyendo la activación eosinofílica y neutrofílica.²¹ Tomado en cuenta esta heterogeneidad, se ha sugerido que el uso de la celularidad del esputo puede identificar tres distintos subtipos de ACOS: eosinofílico, neutrofílico y paucigranulocítico. Sin embargo, esta estrategia puede verse limitada porque el análisis de esputo requiere altas exigencias técnicas. La caracterización, determinación de los fenotipos y tratamiento en ACOS son un campo de interés para futuras investigaciones clínicas.

En pacientes con ACOS que permanecen sintomáticos a pesar de las terapias inhaladas, se requiere de la evaluación de un equipo multidisciplinario para identificar otros factores con oportunidad de diversas intervenciones terapéuticas.

El futuro de ACOS

Para comprender mejor los fenotipos del asma y la EPOC, sus biomarcadores (fisiológicos, radiológicos o biológicos) y las mejores terapias específicas es necesario ampliar la investigación sobre ACOS. Los niveles séricos elevados de IgE, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la eosinofilia en sangre y en esputo no sólo proporcionan conocimiento potencial de los procesos patológicos en curso, sino que pueden predecir la respuesta a ciertas terapias, por lo que requieren mayor atención para ampliar su nivel de evidencia.²¹

La tendencia actual es la de enfatizar la importancia de los biomarcadores y enfoques para identificar las características clínicas individuales de los paciente y así poder personalizar la terapéutica. Determinar la presencia de ACOS en un paciente con asma o EPOC es el primer paso hacia el desarrollo de una estrategia personalizada.

Neumonitis por hipersensibilidad

También llamada alveolitis alérgica extrínseca, la neumonitis por hipersensibilidad (NH) representa una reacción inmunológica que ocurre dentro del parénquima pulmonar causada por hipersensibilidad a un agente inhalado, como antígenos microbianos, aviáres u otros animales y, con menos frecuencia, compuestos orgánicos.

La prevalencia y la incidencia de NH parecen variar considerablemente según las definiciones de casos, la intensidad de la exposición a los antígenos desencadenantes, la temporada, las condiciones geográficas, las prácticas y costumbres locales, la proximidad a ciertas industrias y los factores de riesgo del huésped.²²

Hay una amplia gama de ocupaciones y pasatiempos que dan como resultado la inhalación de antígenos orgánicos en el aire y aumentan el riesgo de desarrollar NH. Se han identificado alrededor de 300 alérgenos. La exposición a las aves resulta de especial relevancia en México. En las plumas de las grandes aves (sobre todo de las cacatúas) existen proteínas manométricas capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad tipo III de forma inicial y de tipo IV después.²³

En la anamnesis, el paciente normalmente se presenta con un cuadro subagudo caracterizado por disnea y tos con escasa expectoración, sibilancias y un sonido particular en la fase inspiratoria descrito como sonido en graznido de ganso (*crackles*).²³

En sus fases iniciales (neumonitis aguda), el paciente puede presentar hallazgos idénticos a los encontrados en el asma: disnea, sibilancias y una espirometría con obstrucción de gravedad variable y respuesta positiva al broncodilatador. El lavado broncoalveolar (BAL) es la herramienta más sensible para detectar una alveolitis en pacientes con sospecha de NH y suele mostrar una marcada linfocitosis, particularmente en pacientes con historial convincente de exposición y hallazgos típicos en la TCAR.²⁴

La TCAR es un elemento importante en su diagnóstico. El patrón tomográfico varía de acuerdo con el subtipo de enfermedad: NH no fibrótica y NH fibrótica.

NH no fibrótica: las características típicas son las imágenes de aumento de atenuación en vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares, áreas de consolidación concordantes con neumonía organizada y el característico patrón de atenuación en mosaico sólo visible con imágenes comparativas en fase inspiratoria y espiratoria. En este punto es posible encontrar un patrón espirométrico obstructivo con respuesta positiva al broncodilatador.

NH fibrótica: la característica "típica" de la NH fibrótica es la presencia de radiopacidades lineales con reticulación y distorsión pulmonar, más frecuente en la zona media y superior del pulmón. Las bronquiectasias por tracción y las imágenes con patrón de panal de abeja pueden estar presentes, pero no predominan. En este punto de la enfermedad, el patrón sugerente de restricción en la espirometría puede hacerse patente.²⁴

Tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad

Se debe recomendar a los pacientes con NH que eviten por completo la exposición continua a los antígenos desencadenantes. Para los pacientes con NH aguda o subaguda sintomática, función pulmonar reducida, enfermedad pulmonar difusa en la TCAR y sin evidencia de infección, además de evitar el antígeno, se sugiere un curso de esteroides orales en dosis elevadas y por tiempo prolongado. La dosis inicial habitual es el equivalente a 0.5 mg/kg de prednisona al día (hasta 30 mg/día) durante una o dos semanas y posteriormente se realiza una dosis reducida.²⁵

Bronquiectasias

Considerada una "enfermedad huérfana" principalmente por la falta de diagnóstico, su prevalencia es desconocida en nuestro país, pero puede tener especial relevancia sobre todo en grupos de población vulnerables y con factores de exposición importantes, como al humo de leña, o las infecciones de repetición en la infancia.²⁶

Alguna vez considerada como una enfermedad rara, el diagnóstico de esta entidad clínica ha tenido especial relevancia en los últimos años, quizás debido al avance y acceso a métodos diagnósticos.

Las bronquiectasias son dilataciones anormales irreversibles de los bronquios, con alteración del epitelio ciliar. No son una enfermedad por sí mismas, sino el resultado de una serie de enfermedades que tienen signos y alteraciones fisiológicas en común.²⁷

De forma clásica, se han dividido en dos grandes grupos:

- Relacionadas con la fibrosis quística
- No relacionadas con fibrosis quística

En México, la prevalencia de fibrosis quística, causada por variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas en CFTR, es bastante baja en relación con países europeos; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en nuestro país su incidencia es de 1 por cada 8,500 nacidos vivos.²⁸

La formación de bronquiectasias requiere de dos factores:

- Una infección broncopulmonar
- Alteración en el aclaramiento mucociliar, obstrucción de las vías respiratorias o defectos en la inmunidad del hospedero.

La respuesta resultante del hospedero tiene como consecuencia un círculo vicioso de infección e inflamación que se ejemplifica en la **Figura 3**.

El diagnóstico de las bronquiectasias puede significar todo un reto debido a su heterogeneidad clínica. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar expectoración crónica abundante de características verdes, amarillentas o incluso purulentas. Así como expectoración hemoptoica, hemoptisis y signos clásicos de una enfermedad obstructiva, incluida una espirometría con patrón obstructivo y respuesta positiva al broncodilatador.

El diagnóstico definitivo se hace mediante TAR. Deben cumplirse ciertos criterios, como dilatación bronquial con una relación bronco-arterial mayor de uno a 1.5, signo del anillo de sello, falta de afilamiento de los bronquios y visualización de bronquios a 1 cm de la pleura. Al igual que en el asma y otras enfermedades obstructivas, el curso clínico de las bronquiectasias puede ser variable y heterogéneo. Las agudizaciones de la enfermedad no son raras y consisten en el empeoramiento de la tos y la expectoración, así como en el aumento de la disnea.²⁷

La evaluación se centra en excluir otras causas del empeoramiento de los síntomas e identificar los patógenos específicos asociados con la exacerbación. La fiebre, escalofríos o sudores nocturnos deben alertar sobre la evolución de neumonía. Se recomienda la obtención de esputo para tinción de Gram y cultivo con antibiograma antes de la administración de antibióticos.²⁷

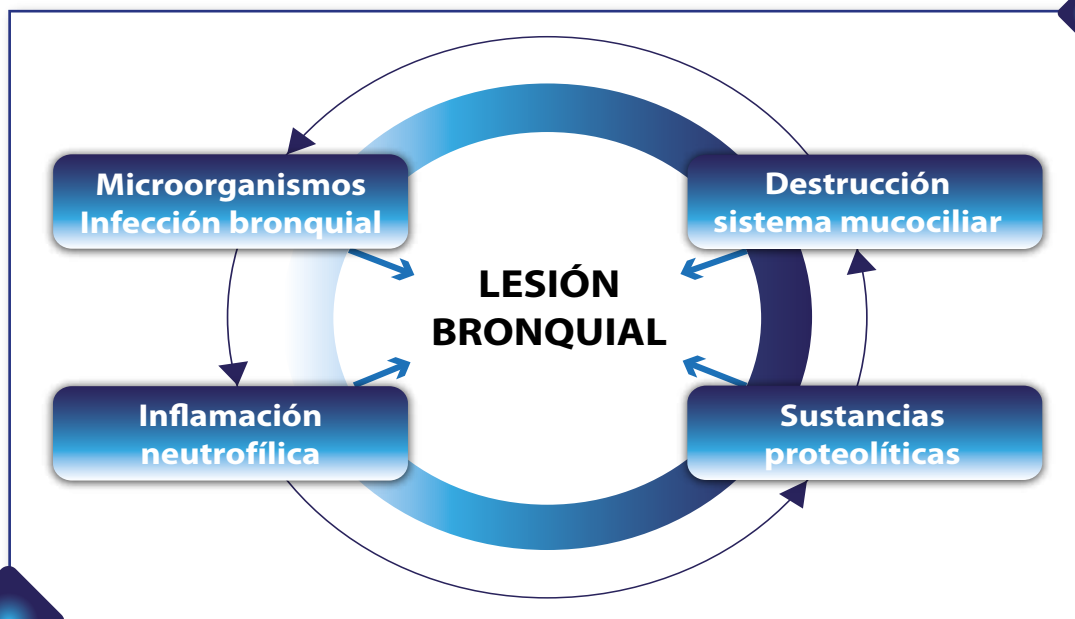


Figura 3. Esquema de infección e inflamación para desarrollar lesión bronquial
Fuente: modificado de Aliberti et al., 2022.²⁷

Enfermedades de la vía aérea pequeña

Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis obliterante se observa con mayor frecuencia después de una enfermedad viral, lesión por inhalación y trasplante (de médula ósea o pulmón, por ejemplo) o en el contexto de una enfermedad reumática. Los síntomas incluyen inicio progresivo de tos y disnea asociada con hipoxemia en reposo o con el ejercicio. Los hallazgos en la tomografía computarizada (TC) incluyen a menudo engrosamiento de la pared bronquial centrolobulillar, dilatación bronquial y patrón de árbol en gemación, así como un patrón de mosaico de atenuación de la densidad del tejido pulmonar.

Obstrucción de las vías respiratorias centrales

Puede ser causada por numerosos procesos benignos o malignos, simulando EPOC o asma con disnea de esfuerzo progresiva. La espirometría con asa de flujo inspiratoria y la TCAR son auxiliares en el diagnóstico, aunque el estándar de oro es la visualización directa con broncoscopio.²⁹

Panbronquiolitis difusa

Se caracteriza por bronquiolitis y sinusitis crónica. Es casi exclusiva de pacientes en el este de Asia. Una característica clínica destacada es la tos productiva de grandes cantidades de esputo, al igual que en el caso de las bronquiectasias. Histológicamente se encuentra un infiltrado transmural compuesto de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos que presentan un distintivo almacenamiento de lípidos, que por su aspecto microscópico también son conocidos como células espumosas.

Conclusiones

El diagnóstico diferencial en el asma puede representar un reto considerable, ya que se basa principalmente en un interrogatorio clínico y ordenado, el uso de pruebas de función pulmonar, la presencia de biomarcadores y, en algunos casos, se vuelve necesario el uso de auxiliares de imagen. La búsqueda de biomarcadores clínicos y de gabinete para orientar el tratamiento representa un área de oportunidad ampliamente explotada en asma y EPOC, pero que requiere mayor desarrollo y validación para otras enfermedades obstructivas.

Fuentes consultadas

- 1.- Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):375-381.
- 2.- Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL et al. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest.* 2016;149(1):45-52.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA)/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap. 2017.
- 4.- Sin DD, Miravittles M, Mannino DM et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. 2016;48(39):664-673.
- 5.- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020.
- 6.- Zbozinkova Z, Barczyk A, Tkacova R et al. POPE study: rationale and methodology of a study to phenotype patients with COPD in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:611-622.
- 7.- Montes de Oca M, Lopez Varela MV, Laucho-Contreras ME et al. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):69.
- 8.- Che-Morales JL, Valle-Piña J, Carrillo-Chan J. Síndrome de sobreposición asma-enfermedad pulmonar obstructiva crónica: perfil clínico-funcional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(5):284-290.
- 9.- Watson RA, Pride NB. Early history of chronic obstructive pulmonary disease 1808-1980. *COPD.* 2016;13(2):262-273.
- 10.- Olano Espinosa E, Matilla Pardo B, González Díaz M, Martínez González S. El consejo para dejar de fumar: por qué, cuándo y cómo debemos darlo a nuestros pacientes. *Aten Primaria.* 2005;36(1):45-49.
- 11.- Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza.
- 12.- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64.
- 13.- Global Initiative for Asthma (GINA). Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma (para adultos y niños mayores de 5 años). 2019.
- 14.- Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest.* 2019;155(1):168-177.
- 15.- Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15-26.
- 16.- Ruiz García V, Compte Torrero L. Riesgo de neumonía en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable en tratamiento con terapia inhalada con glucocorticoides. *Med Clin.* 2011;137(7):302-304.
- 17.- Pascoe S, Barnes N, Brusselle G et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-756.
- 18.- Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N et al. Effect of triple therapy in patients with asthma-COPD overlap. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(8):384-392.
- 19.- Ricciardi L, Papia F, Liotta M et al. Omalizumab in middle-aged or older patients with severe allergic asthma-COPD overlap. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(1):88-93.
- 20.- Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-698.
- 21.- Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):531-545.
- 22.- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:81s-92s.
- 23.- Mejía ME, Suárez TJ, Arreola A et al. Neumonitis por hipersensibilidad. *Neumol Clin Clinica Tórax.* 2007;66(39):115-123.
- 24.- Raghu G, Remy-Jardin M, Reyerson CJ et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-e69.
- 25.- Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):3-5.
- 26.- Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM et al. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):242-249.



- 27.- Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med.* 2022;10(3):298-306.
- 28.- World Health Organization (WHO). Human Genetics Programme. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report a joint meeting of WHO/IECF(TN)/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002. WHO. 2004. Tomado de < <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68702>>, consultado el 9 de febrero de 2023.
- 29.- Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(12):1278-1297.
- 30.- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48(9):331-337.

Utilidad de las guías de diagnóstico y tratamiento en el manejo del asma


Anahí Yáñez,
Hugo Neffen

Justificación para el desarrollo de guías de diagnóstico y tratamiento

El asma es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a personas de todas las edades, puede ser grave y, en ocasiones, mortal. A finales de los años ochenta del siglo XX, los datos epidemiológicos indicaban que la prevalencia y morbimortalidad del asma se incrementaban constantemente, con amplias variaciones entre los diferentes países, aunque, paralelamente, los avances científicos mejoraban la comprensión del asma y prometían la utilización de nuevas y mejores estrategias de tratamiento.

Así se crearon diversos grupos internacionales de especialistas en asma que desarrollaron directrices sobre la detección y el tratamiento de la enfermedad.¹ En ese escenario, el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de Estados Unidos consideró la necesidad de unificar las guías generadas, por lo que reunió un grupo de expertos internacionales con los objetivos de analizar la posibilidad de desarrollar un consenso internacional sobre el diagnóstico y el tratamiento del asma e identificar áreas para el estudio científico con el fin de ayudar a resolver las diferencias e incertidumbres en el conocimiento del asma y su tratamiento. Las conclusiones de este grupo de trabajo fueron publicadas en 1992 (International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma).²

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se involucró en esta cruzada internacional y convocó, en conjunto con el NHLBI, a expertos de todas las regiones del mundo



para participar en talleres de discusión que culminaron en 1995 con la publicación del informe denominado "Estrategia global para el manejo y la prevención del asma",³ el cual destacaba: (1) las principales causas del aumento de la morbimortalidad por asma son el subdiagnóstico y el tratamiento inadecuado; (2) la incapacidad crónica, las exacerbaciones y las muertes por asma pueden evitarse y los pacientes pueden tener una vida productiva y plena; (3) una nueva valoración del significativo rol de la inflamación de las vías respiratorias en la patogenia del asma y un tratamiento adaptado a este nuevo concepto focalizado en el control y la prevención del asma y (4) nuevos enfoques en la determinación de los factores de riesgo para el desarrollo del asma.

El documento también contemplaba que, para que las recomendaciones pudieran implementarse en el ámbito internacional, era necesaria su adaptación considerando los sistemas de salud, el acceso a la medicación de cada país, además de considerar la utilidad de este documento para las autoridades al establecer políticas de salud para desarrollar los servicios de atención y los programas de asma capaces de responder a las necesidades y circunstancias particulares de sus países.

Ya han pasado tres décadas desde el lanzamiento de ambas guías, así como de la publicación de múltiples guías regionales y nacionales, que han ido divergiendo de las originales y planteando cierta dificultad para unificar criterios en la enseñanza y la clínica. En este capítulo se analizarán las guías actuales de acuerdo con sus metodologías para apoyar su uso racional según los criterios basados en evidencia.^{4,5}

Metodología para el desarrollo de las guías

En los últimos años se ha dado un creciente uso de métodos explícitos y rigurosos que han dado paso al desarrollo de guías o consensos "basados en la evidencia", capaces de convertir los complejos hallazgos de la investigación científica en recomendaciones operativas para el cuidado médico. Estas guías de práctica clínica (GPC) son enunciados elaborados sistemáticamente para ayudar al profesional y al paciente a tomar decisiones sobre la atención sanitaria adecuada en circunstancias clínicas específicas.⁶ Además, las directrices pueden desempeñar un papel importante en la formulación de políticas sanitarias y han evolucionado para abarcar temas que incluyen todos los niveles de atención sanitaria (por ejemplo, promoción de la salud, cribado, diagnóstico, entre otros).

En el sistema propuesto por el Grupo de Análisis para el Desarrollo (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, GRADE), la calidad de la evidencia se clasifica, inicialmente, en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales; posteriormente, de acuerdo con una serie de consideraciones, la evidencia queda en alta, moderada, baja y muy baja. La fuerza de las recomendaciones se apoya no sólo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como el balance entre riesgos y beneficios, valores y preferencias de pacientes y profesionales, así como el consumo de recursos o costos.⁷

Los potenciales beneficios de las directrices dependen de la calidad de la metodología utilizada para formularlas. El instrumento Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE II), se desarrolló para abordar el problema de la variabilidad de la calidad de las directrices. Este es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con que se elabora una directriz. AGREE II⁸ proporciona un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica para el desarrollo de guías.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada en las guías.

AGREE II consta de 23 ítems (o preguntas) organizados en seis dominios de calificación global ("evaluación general"). Cada ámbito refleja una dimensión única de la calidad de la directriz:

Dominio 1. Alcance y finalidad: se refiere al objetivo general de la directriz, las cuestiones sanitarias específicas y la población destinataria.

Dominio 2. Participación de las partes interesadas: se centra en la medida en que la directriz fue elaborada por las partes interesadas apropiadas y representa las opiniones de sus usuarios previstos.

Dominio 3. El rigor del desarrollo se refiere al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Dominio 4. Claridad de la presentación: se refiere al lenguaje, la estructura y el formato de la guía.

Dominio 5. Aplicabilidad: se refiere a los probables obstáculos y facilitadores de la aplicación, las estrategias para mejorar la aceptación y las implicaciones de la aplicación de la guía para los recursos.

Dominio 6. La independencia editorial se refiere a que la formulación de las recomendaciones no esté indebidamente sesgada por intereses contrapuestos.

Evaluación global: incluye la calificación de la calidad general de la directriz y si se recomienda su uso en la práctica.

En la metodología para el desarrollo de las guía, el nivel de evidencia ocupa un lugar esencial y son más recomendables aquellas guías que se han desarrollado con los más altos niveles de evidencia.

En la última década se han desarrollado dos sistemas de adaptación de GPC, estableciendo el marco conceptual para este proceso y, actualmente, ambos grupos se han fusionado en lo que se conoce como la colaboración ADAPTE,⁶ que establece la metodología para la adaptación local de guías internacionales de alta calidad, que sirven de guías de referencia.


Las guías internacionales de referencia más utilizadas para el desarrollo de guías nacionales (seleccionadas con AGREE-II) son GINA 2020, GEMA 5.0, BTS/SIGN 2019 y consenso ATS/ERS 2014-2019. No todas adoptan de igual forma el sistema AGREE II, específicamente GINA menciona que no siempre lo emplea por su elevado costo y porque limitaría la capacidad de respuesta del informe ante los datos de reciente aparición y los nuevos desarrollos para el manejo del asma.⁹

Por otra parte, el método Delphi¹⁰ es un proceso reiterante entre expertos que busca el mejor acuerdo en cuestiones médicas para obtener los lineamientos en cuanto a las recomendaciones y sugerencias para cada guía.

Impacto de las guías en el manejo del asma

Todavía se conoce muy poco sobre el impacto de las guías en el manejo del asma; no obstante, diversas publicaciones demuestran que la divulgación e implementación de programas basados en GINA han contribuido a aumentar la prescripción de fármacos antiinflamatorios, así como a reducir las exacerbaciones y la mortalidad por esta enfermedad.^{11,12}

Para mejorar la calidad de las GPC, deberían incluirse actualizaciones y realizarse evaluaciones independientes de sus principales fortalezas y debilidades utilizando el instrumento



AGREE II, incluyendo el balance, el propósito y la claridad de la presentación de la información sobre el diagnóstico y tratamiento, así como el rigor metodológico, la participación de los pacientes u otras partes interesadas y la consideración de su aplicabilidad.⁶

Estas guías deben alinearse a los objetivos en el largo plazo del tratamiento del asma, que son lograr un buen control de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones, de limitación fija al flujo aéreo y los efectos secundarios de los medicamentos empleados.

Para lograr esto, resulta crucial que se impulse la colaboración entre el paciente y el profesional sanitario, además de establecer un enfoque de atención compartida en el que los pacientes participan activamente en su tratamiento, el cual se asocia con mejores resultados.

Una estrategia que ha demostrado utilidad en la práctica clínica para el control de la enfermedad es la gestión "basada en el control" (en la que la colaboración entre el paciente y el médico tratante es esencial para lograr el control de la enfermedad), la cual busca ajustar el tratamiento en función de la respuesta del paciente en términos de síntomas, riesgo de exacerbaciones y efectos secundarios, mejorando los resultados de distintos esquemas utilizados,¹⁰ enfoque que las guías para el manejo del asma deben adoptar.

Una cuestión para considerar es que los tratamientos farmacológicos para el manejo del asma actualmente se organizan de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, por lo que en un futuro sería necesario modificar las recomendaciones terapéuticas tomando en cuenta si se trata de un cuadro de asma controlada o no controlada, independientemente de su gravedad.

GINA recomienda a los profesionales médicos implementar las guías de acuerdo con su propio criterio profesional, teniendo en cuenta siempre las aprobaciones regulatorias y las guías nacionales desarrolladas.

Finalmente, la educación del paciente ocupa un papel fundamental en el manejo del asma, ya que le proporciona herramientas y conocimiento sobre el uso de los inhaladores, fomenta el apego a la medicación y ofrece formación sobre el autocontrol de la enfermedad, aspectos esenciales del tratamiento y calidad de vida.

Una mala técnica de inhalación conduce a un mal control del asma y aumenta el riesgo de exacerbaciones y efectos adversos; sin embargo, 70-80% de los pacientes son incapaces de utilizar correctamente su inhalador y no se han dado cuenta del problema. Las estrategias para garantizar un uso eficaz de los dispositivos incluyen: elegir el dispositivo más adecuado en función de las opciones disponibles, las habilidades del paciente y el costo; mostrar al paciente cómo utilizar el dispositivo correctamente y comprobar o corregir la técnica del inhalador, verificándola con regularidad (evidencia A).

Los pacientes asmáticos con tratamiento en el largo plazo llegan a presentar un apego deficiente a la medicación, lo que dificulta el objetivo primario de las guías (el control del asma). Entre los factores que contribuyen a un mal apego se incluyen: los relacionados con la medicación, (por ejemplo, dificultades para utilizar el dispositivo y tipo de dispositivo); el mal apego no intencionado (por ejemplo, malentendidos sobre las instrucciones); la percepción de que el tratamiento no es necesario, la preocupación por los efectos secundarios y las comorbilidades que comprometen el apego (problemas psicológicos, cognitivos, adultos mayores, polimedicación, entre otros).

La toma de decisiones compartida y la prescripción de medicamentos en esquemas sencillos, como una vez al día, mejoran el apego y cumplimiento terapéutico en el asma. Proporcionar información sobre la enfermedad a los pacientes, sus familiares y otros cuidadores es igualmente importante, así como la convivencia con otros pacientes mediante grupos de apoyo, donde puedan interactuar con sus pares acerca del conocimiento y experiencias sobre el automanejo del asma.

En las últimas versiones de las guías internacionales se introdujeron nuevos consejos sobre el manejo del asma y la infección por SARS-CoV-2. Al parecer, las personas con asma no presentan un riesgo mayor de padecer covid-19 que la población general;¹³ las revisiones sistemáticas no han mostrado mayor riesgo de covid-19 grave o letal en personas con asma leve/moderada bien controlada.¹⁴

Últimas actualizaciones: diferentes abordajes

Las definiciones sobre el asma leve difieren en las diferentes guías, lo que implica diversos abordajes terapéuticos para un grupo bastante heterogéneo de pacientes. Si bien en 2021 GINA intentó definir con precisión qué significa asma leve, eso no se concretó en la actualización de 2022. Las diferencias inician a partir de que GINA tomó en cuenta el trabajo de Dusser enfocado en asma leve,^{15,16} sin contemplar el nivel de control de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones porque podrían estar disociados; es decir, las exacerbaciones, hospitalizaciones e incluso la mortalidad pueden ocurrir en pacientes con asma leve.¹⁷

GINA 2022 establece dos brazos de tratamiento para el control de los pacientes adolescentes o adultos dependiendo de la elección del fármaco de rescate preferido (formoterol) o alternativo (SABA), siempre asociados con corticosteroides inhalados (CSI).⁹

El brazo 1, con dosis bajas de CSI-formoterol como fármaco de rescate, es el enfoque de primera línea recomendado por GINA debido a los datos que evidencian una reducción en el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con un SABA como rescate, con control de síntomas y función pulmonar similares.

El brazo 2, con SABA como fármaco de rescate, es una estrategia alternativa en caso de que la vía 1 no sea posible o si no es la preferida por el paciente sin exacerbaciones con su tratamiento actual. Antes de considerar un régimen con SABA como rescate, es necesario considerar si es probable que el paciente cumpla con su tratamiento de control, pues de otra forma se expondrá a los riesgos que implica un tratamiento sólo con SABA.

En síntesis, GINA recomienda, en los pasos 1 y 2, el brazo 1 como la de primera línea, con dosis bajas de CSI + formoterol a demanda (**Figura 1**).

La clave es definir, teniendo en cuenta los dos brazos que propone GINA, la frecuencia de los síntomas, lo que diferencia el paso 2 del 3.

En relación con esta cuestión, el consenso SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en niños y adolescentes¹⁸ propone un esquema de síntomas para diferenciar el paso 2 del 3, el cual, en opinión de los autores, se adapta mejor al manejo clínico de los médicos de atención primaria en Latinoamérica (**Tabla 1**). En específico, se considera que un paciente con síntomas más de dos veces a la semana o diarios pertenece al paso 3 y debe recibir tratamiento con CSI + LABA de forma regular.

La guía GEMA¹⁹ define al asma leve como aquella que se controla con CSI en dosis bajas. No coincide con GINA en la estrategia farmacológica del asma leve (paso 2) porque aquí considera como opción preferida los CSI a dosis bajas en forma regular + SABA como rescate por sobre la utilización de budesonida/formoterol a demanda. Por otra parte, en el paso 1, en los pacientes con síntomas menos de dos veces al mes, sigue considerándose válida la utilización de SABA como rescate.

Otras guías, como el National Asthma Education and Prevention Programme (NAEPP)²⁰ y el 2021 Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma,²¹ proponen varias alternativas farmacológicas para el manejo del

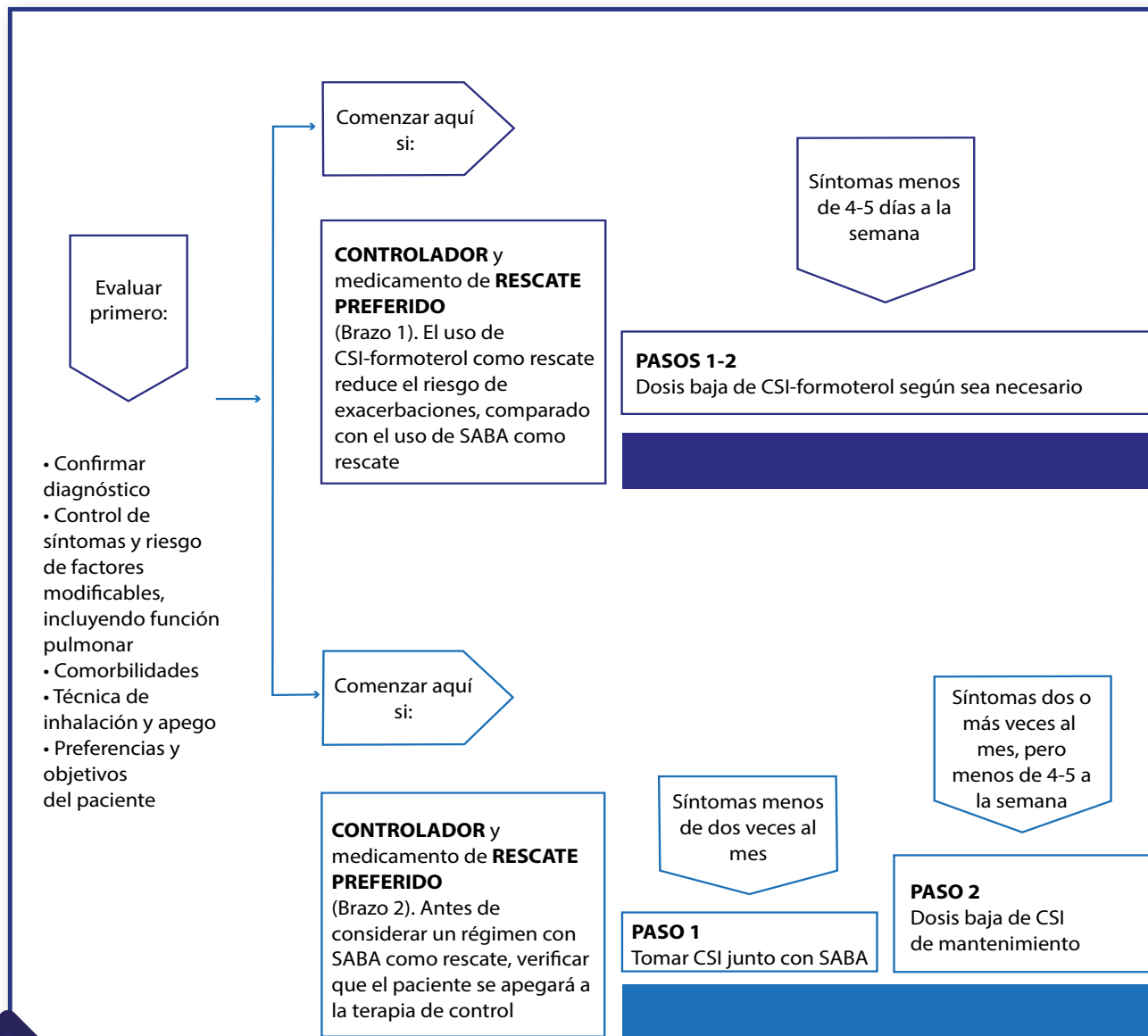


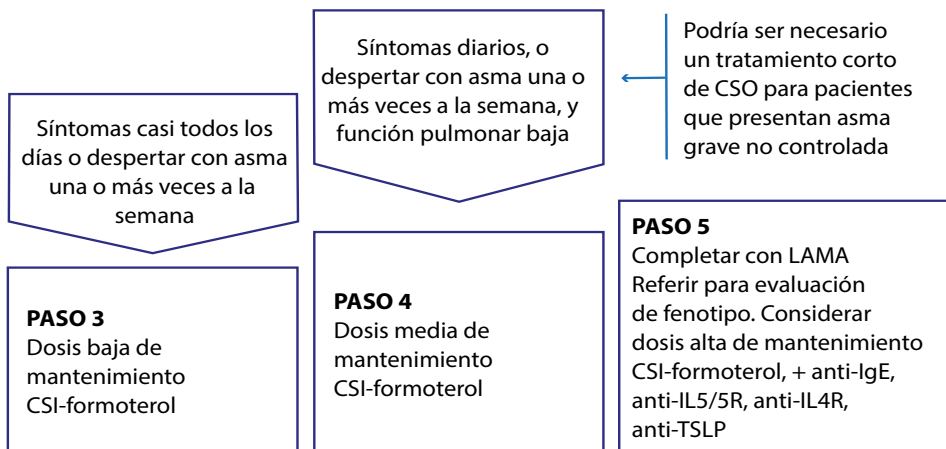
Figura 1: Tratamiento de inicio para adolescentes y adultos con diagnóstico de asma. La vía 1 es la elegida para pacientes con poco de exacerbaciones graves y la necesidad de corticosteroides orales.

CSI: corticosteroide inhalado; SABA: β_2 agonista de corta acción; LAMA: β_2 agonista de larga duración, CSO: corticosteroide oral.

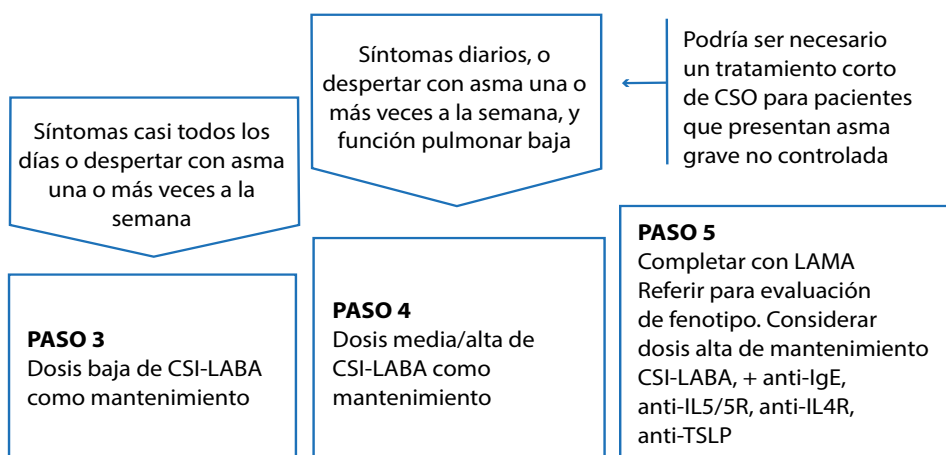
Fuente: modificado de GINA 2022, Box 3-4Bi.⁹

asma leve sin indicar preferencias y con definiciones de asma leve o límite entre el paso 2 y el 3 diferentes. En el paso 1, al igual que GEMA, se sigue considerando válida la utilización de SABA como rescatador.

Por su parte GINA, al considerar que el término "leve" podría inclinar a los pacientes o médicos tratantes a no establecer tratamientos preventivos, recomienda no utilizar el término en la práctica clínica, e instaurar los tratamientos según la evaluación individualizada del control de los síntomas, del riesgo de exacerbaciones, de los predictores de respuesta y las preferencias de los pacientes.⁹ Esto puede aplicarse en pa-



RESCATE: dosis bajas de CSI/formoterol según sea necesario



RESCATE: β2 agonista de corta acción según sea necesario

apego a un controlador diario. Una terapia de control diario que contenga CSI, incluso si los síntomas son poco frecuentes, reduce el riesgo

cientes con asma manejados por especialistas, pero la cuestión principal es que los pacientes con asma leve son tratados, por lo general, por médicos de atención primaria, quienes no siempre cuentan con la capacitación, herramientas y tiempo necesario para aplicar las evaluaciones que propone GINA.

La falta de una definición clara de asma leve y el diverso abordaje farmacológico que plantean las guías impactan en la educación de posgrado de los médicos de atención primaria, pues, aunque no son mutuamente excluyentes o contradictorias en sí, las existencia de

distintas guías puede dar la idea de estrategias contrapunteadas que afectan negativamente el manejo de los pacientes con asma leve. Por esto las guías enfatizan la toma de decisiones compartida, la experiencia del médico tratante y la accesibilidad de los medicamentos considerados.

Tabla 1. Nivel de tratamiento del asma según GINA, de acuerdo con los síntomas iniciales. Consenso SO-CHINEP-SER

	Características
Nivel 1	Síntomas <2 veces al mes Sin factores de riesgo de crisis*
Nivel 2	Síntomas de asma o necesidad de tratamiento de rescate 2 o más veces al mes y/o factores de riesgo de crisis
Nivel 3	Síntomas de asma más de 2 veces a la semana o diarios Despertares nocturnos 1 vez a la semana o más Con factores de riesgo de crisis*
Nivel 4	Presentación inicial con asma grave de difícil control con crisis de asma moderada u hospitalizada

* Factores de riesgo de crisis: alta frecuencia de uso de salbutamol, comorbilidades (rinitis alérgica, obesidad, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, entre otros), exposición a contaminantes o alérgenos, problemas psicológicos o socioeconómicos, FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración) bajo, respuesta broncodilatadora positiva, antecedentes de intubación u hospitalización en Unidad de Paciente Crítico, una o más crisis graves en los últimos 12 meses.

Fuente: Herrera et al., 2020.¹⁸

Conclusiones

1. El incremento de la morbimortalidad por asma a finales de la década de los años ochenta del siglo pasado justificó el desarrollo y la implementación de las guías a nivel global, que se han convertido, en estos últimos 30 años, en herramienta clave para la educación de los médicos de atención primaria y han servido como guía para el desarrollo de programas focalizados en asma en los sistemas nacionales de salud.
2. Las guías de práctica clínica son enunciados elaborados sistemáticamente para ayudar al profesional y al paciente a tomar decisiones sobre la atención sanitaria adecuada en circunstancias clínicas específicas sustentadas idealmente en la evidencia.

3. Aún se conoce poco sobre el impacto de la aplicación de las guías en el manejo del asma. Es necesario fomentar el debate e investigación en el área para acercarnos a guías más eficientes y eficaces que se adapten a las realidades poblacionales de las diferentes regiones y países.

4. Las discrepancias entre las guías internacionales amerita la necesidad de desarrollar e implementar guías nacionales que tomen en cuenta el sistema de salud y el acceso a la medicación.²²

Fuentes consultadas

- 1.- Boulet LP, Reddel HK, Bateman E et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900598.
- 2.- NIH. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992. *Eur Respir J.* 1992;5(5):601-641.
- 3.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop report. Publication no. 95-3659, May 1996.
- 4.- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(1):18-23.
- 5.- Schoenberg NC, Barker AF, Bernardo J et al. A comparative analysis of pulmonary and critical care medicine guideline development methodologies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):621-627.
- 6.- Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: a systematic appraisal. *Chest.* 2013;144(2):390-397.
- 7.- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp.* 2014;92(2):82-88.
- 8.- Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009. Tomado de <<https://www.agree-trust.org>>, consultado el 21 de enero de 2023.
- 9.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and prevention. 2022. Tomado de <<https://ginasthma.org/gina-reports/#:~:text=2022%20GINA%20Report%2C%20Global%20Strategy,on%20the%20GINA%20Science%20Committee.>>, consultado el 22 de enero de 2023.
- 10.- Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO et al. Diagnosis and management of asthma - The Swiss guidelines. *Respiration.* 2018;95(5):364-380.
- 11.- Lalloo UG, Walters RD, Adachi M et al. Asthma programmes in diverse regions of the world: challenges, successes and lessons learnt. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(12):1574-1587.
- 12.- Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J.* 2010;35(3):515-521.
- 13.- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with covid-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-436.
- 14.- Hou H, Zhang Y, Tang G et al. Immunologic memory to SARS-CoV-2 in convalescent covid-19 patients at 1 year postinfection. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1481-1492.e2.
- 15.- Dusser D, Montani D, Chanez P et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics, and treatment recommendations. *Allergy.* 2007;62(6):591-604.
- 16.- Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. *CREDES.* 2000;25:1-4.
- 17.- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Tomado de <www.ginasthma.org>, consultado el 22 de enero de 2023.
- 18.- Herrera AM, Abara S, Álvarez C et al. Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el escolar. *Rev Chil Enferm Respir.* 2020;36:176-201.
- 19.- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Gema 5.0 – Guía para el Manejo del Asma. Tomado de <<https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/327-gema-5-0-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>>, consultado el 22 de enero de 2023.
- 20.- Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1217-1270.
- 21.- Yang CL, Hicks EA, Mitchell P et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma. *Can J Respir Crit.* 2021;5(4):205-245.
- 22.- Global Asthma Report (GAR). The Global Asthma Report 2022. In *J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(1):1-104.

Dermatitis atópica y asma

Miriam Puebla Miranda,
Juan Antonio Vázquez Velo

Definición

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por ser pruriginosa, con periodos de remisión y exacerbación, generalmente desencadenada por la interacción de factores ambientales e inmunológicos en personas con predisposición genética. Se considera como un importante factor de riesgo para la progresión de dermatitis atópica a rinitis alérgica, asma, así como otras condiciones como alergias alimentarias.¹

Historia

En 1892, el dermatólogo Ernest Besnier fue el primero en describir con detalle la asociación entre asma, rinitis alérgica y lo que él llamó "prurigo diathésique", actualmente reconocido como eccema infantil o DA, y sospechar agregación familiar de la enfermedad. Más tarde, en 1923, Arthur Coca y Robert Cooke propusieron el término "atopia" para describir la asociación entre rinitis alérgica y asma. Una década después, Fred Wise y Marion Sulzberger acuñaron el término de "dermatitis atópica", dando finalmente lugar a lo que hoy se conoce como triada, danza o marcha atópica (coexistencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma).²⁻⁵



Epidemiología

La DA es una enfermedad cosmopolita que afecta aproximadamente de 15 a 20% de la población pediátrica (10-12% en Estados Unidos) y de 1 a 3% (según otros datos, hasta 10%) de los adultos; en Alemania, 23% de los niños, 8% de los estudiantes y de 2 a 4% de los adultos son diagnosticados y/o tratados por esta enfermedad, lo que la convierte en la enfermedad crónica de la piel más común.³ En México, Bedolla y colaboradores reportaron una prevalencia de 3% en niños de 3 a 12 años de edad, y entre 3 y 10% de la población adulta.⁶⁻⁸ En el estudio ISAAC fase 3 se reportó en la Ciudad de México una incidencia de 1.8 % en menores de 2 años y de 4.8% en mayores de 4 años.⁹

La DA de inicio en la vida adulta fue descrita por Bennister y Freeman como aquella que se presenta después de los 18 años y tiene una prevalencia de 9 a 24%, con un pico de incidencia entre los 20 y los 40 años.⁷ Algunos datos indican que la DA se presenta con mayor frecuencia en mujeres, con una relación de 1.5:1, y probablemente sea la primera manifestación de la marcha atópica, ya que 50% de los pacientes presentan manifestaciones dermatológicas a los 2 años y 60% a los 5, mientras que 40% de ellos tiene síntomas de asma y 25% de rinitis alérgica.⁸

También se ha descrito que el estilo de vida "occidental" (como el que existe en los países industrializados) ha incrementado la incidencia de DA, probablemente debido a factores ambientales, como la exposición a altos niveles de contaminación en el aire durante el periodo gestacional y el primer año de vida, que mostró asociación con mayor incidencia de DA en niños en edad preescolar.¹⁰

En el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) se encontró que las diferencias mundiales de la triada atópica no se asocian con factores étnicos (aunque sí en diferencias fenotípicas), y que otros factores, como las condiciones ambientales de cada ciudad o país, serían los responsables de las diferencias observadas en cada región.⁹ A mayores niveles de contaminación se presenta una mayor incidencia de DA y eccema severo.¹⁰

Epidemiología

Patogenia

Una compleja interacción de factores genéticos, ambientales, microbioma cutáneo alterado, disfunción de la barrera epidérmica y del sistema inmunológico, así como desencadenantes de la inflamación cutánea desempeñan un papel en la patogénesis de la DA. El hecho de que no exista como tal una jerarquía entre los factores ya mencionados explica la diversidad de los síntomas y los fenotipos de la enfermedad.

Genética

Existe suficiente evidencia en cuanto a la predisposición genética de la DA; estudios en gemelos muestran mayor concordancia en pares monocigóticos (85%), en comparación con pares dicigóticos (21%),^{11,12} aparentemente, esta predisposición se encuentra influenciada por el sexo; además de ser más frecuente en mujeres, el antecedente de atopia materna representa un mayor riesgo de padecer enfermedades atópicas que la paterna para la descendencia.¹¹

Los factores genéticos de riesgo en DA de inicio temprano también elevan el riesgo de padecer otras afecciones atópicas. Wan y colaboradores reportaron que los pacientes que iniciaron con DA entre los 3 y 7 años o entre los 8 y los 17 años presentaron un riesgo significativamente menor de padecer alergias estacionales o asma en comparación de quienes iniciaron antes de los 2 años.¹³

Mediante estudios de ligamiento se han identificado diversas regiones genómicas como regiones de susceptibilidad para la DA y otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis y el asma, por lo que se consideran enfermedades complejas que involucran múltiples alelos en varios loci, denominados en conjunto "ATOD": ATOD1 en el cromosoma 3q21, ATOD2 (*FLG*) en el cromosoma 1q21, ATOD3 en el cromosoma 20p, ATOD4 en el cromosoma 17q25.3, ATOD5 en el cromosoma 13q12-q14, ATOD6 en el cromosoma 5q31-q33, ATOD7 en el cromosoma 11q13.5, ATOD8 en el cromosoma 4q22 .1 y ATOD9 en el cromosoma 3p24. Dentro de estos *loci*, sólo en ATOD2 se ha identificado al gen *FLG*, que codifica para la proteína filagrina y cuyas variantes patogénicas pueden causar la ictiosis vulgar hereditaria.¹⁴

La filagrina es la principal proteína estructural del estrato córneo,^{6,15} indispensable para la formación de corneocitos y algunos metabolitos que contribuyen a la hidratación y pH del estrato córneo. Al momento, se han descrito cerca de 20 variantes patogénicas en este gen y alrededor de 50% de los pacientes atópicos son portadores de alguna de ellas,^{15,16} también se ha demostrado que la presencia de dos alelos nulos es un factor de riesgo independiente de asma en niños con eccema (OR, 11.76, $p=0.0085$).¹⁷

Disfunción epidérmica

Un concepto fundamental en DA es que las anomalías en la barrera epidérmica son causa y no consecuencia de la enfermedad. El estrato córneo es una barrera permeable que contribuye a prevenir la pérdida transepidérmica de agua (*Transepidermal Water Loss*, TEWL), también es una barrera antimicrobiana que a su vez favorece la colonización de bacterias no patógenas. Se ha documentado que la piel sana de pacientes con DA o la piel recuperada de eccema por periodos cortos muestran disfunción de esta barrera (**Figura 1**).^{15,18}

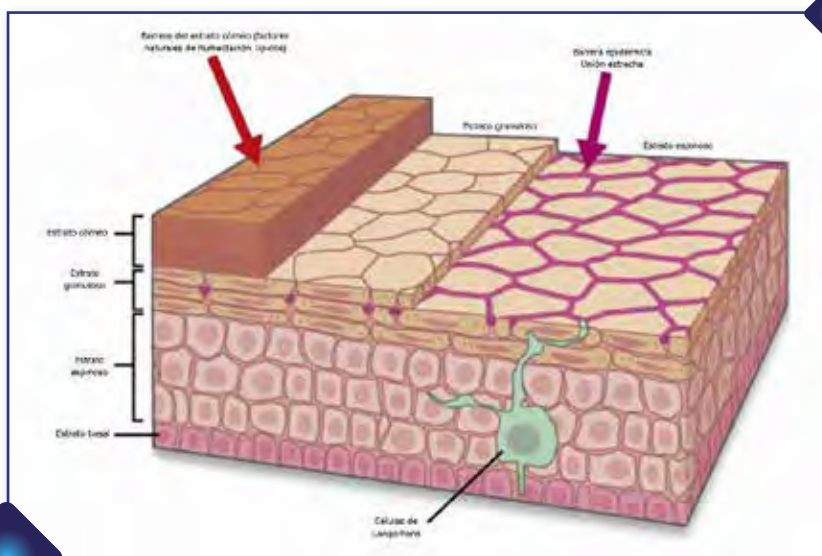



Figura 1. Barrera del estrato córneo y barrera epidérmica.
Fuente: modificada de Katoh et al., 2020.¹⁸



Los lípidos intracelulares del estrato córneo están compuestos por colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres. Si los corneocitos del estrato córneo y sus lípidos se ven disminuidos, aumenta la TEWL, así como la permeabilidad a potenciales alérgenos.¹⁹

Una observación interesante es que la disfunción de la barrera epidérmica entre el nacimiento y los 2 años evidenciada por la TEWL precede a la aparición de DA. También, un aumento en la TEWL al nacimiento se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar alergias alimenticias a los 2 años, lo que parece apoyar la teoría de sensibilización transcutánea a algunos alérgenos.²⁰

Desregulación inmunológica

La respuesta inmunológica en la DA tiene un comportamiento inflamatorio bifásico. Una respuesta inmunitaria Th2 (mediada por IL-4, IL-13, TSLP y eosinófilos) predomina en su fase aguda, mientras que en la fase crónica predomina la respuesta Th1 (mediada por IFN- γ , IL-12, IL-5 y GM-CSF).⁶ La activación de las vías Th2 y Th17 han sido reportadas en pacientes asiáticos, mientras que la vía más comúnmente activada en los pacientes con ascendencia europea es la Th2. En pacientes afrodescendientes con DA está ausente la activación de Th1 y Th17; estas diferencias podrían explicar el porqué de la variedad en las manifestaciones eccematosas dependiendo el grupo étnico.^{21,22} Las citocinas de Th2 y Th22 regulan las proteínas necesarias en la barrera epidérmica para su funcionamiento normal, en tanto que IL-4 e IL-13 disminuyen la síntesis de mRNA de FLG e inhiben su función.^{15,23}

Las células de Langerhans, que se especializan en la captación y presentación de antígenos, además de contener gránulos de Birbeck y ser receptores de alta afinidad para IgE necesarios para la respuesta inmunológica en la penetración de antígenos en la epidermis, desempeñan un papel clave en la DA.¹⁵ La elevación de IgE es aceptada como definición de atopia, ya que las citocinas Th2 ayudan en la activación de células B en la vía de producción de esta inmunoglobulina.²⁴

Microbioma

Previamente se mencionó el papel que desempeña el estrato córneo en la colonización de bacterias no patógenas. La piel con DA presenta una diversidad bacteriana disminuida, con más *Staphylococcus* y *Corynebacterium* y menos *Acinetobacter* y *Propionibacterium* durante los brotes. Después del tratamiento y con la reducción del eccema se encuentra un aumento de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp.¹⁶ El aumento de *S. aureus* se observa en pacientes con enfermedad severa, mientras que en aquellos con enfermedad leve se encuentra mayor presencia de *S. epidermidis*. Este cambio en el microbioma, aunado a la reducción de péptidos antimicrobianos epidérmicos, tendrían implicaciones para el desarrollo de impétigo en zonas de eccema.^{25,26}

Factores ambientales

Las diferencias entre países y entre zonas urbanas y rurales sugieren ser una parte esencial en la patogénesis de la DA. Se han descrito factores de riesgo ambientales como el clima, dieta, lactancia materna y el momento del destete, entorno urbano frente al rural, ejercicio físico, tabaquismo y contaminación (**Tabla 1**).^{6,10} Algunos estudios han encontrado un efecto protector del contacto con perros durante la infancia, mientras que con gatos los resultados no están del todo claros; al parecer, su contacto con niños menores de un año incrementaría el riesgo de padecer DA sólo si son portadores de alelos nulos o patogénicos en *FLG*.²⁷

Tabla 1. Algunos riesgos ambientales para dermatitis atópica

Factor	Riesgo asociado
Clima <ul style="list-style-type: none"> • Bajas temperaturas • Exposición a radiación UV 	Riesgo aumentado OR 0.9, $p < 0.001$ Protector OR 0.87, $p = 0.01$
Entorno urbano vs. rural	Riesgo aumentado OR 1.77, $p = 0.01$
Dieta <ul style="list-style-type: none"> • Probióticos • Pescado (durante el embarazo) • Comida rápida 	Protector RR 0.81, $p < 0.05$ Protector OR 0.57, $p = 0.008$ Riesgo aumentado OR 1.70, $p < 0.05$
Lactancia materna	Protector OR 0.74, $p < 0.023$
Depresión postparto	Riesgo aumentado OR 1.32, $p < 0.05$
Obesidad	Riesgo aumentado OR 1.1, $p = 0.01$
Contaminación/tabaquismo	Riesgo aumentado OR 1.51, $p < 0.05$

Fuente: Modificada de Nutten 2015⁶ y Narla et al., 2020.¹⁰

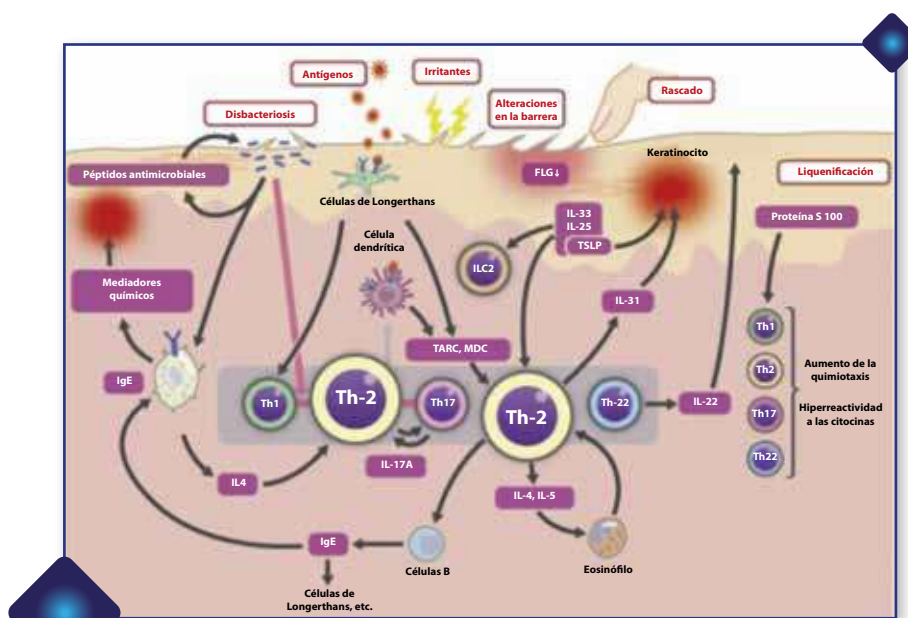


Figura 2. Patogénesis de la dermatitis atópica.

FLG: filagrina; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; ILC: células linfoides innatas; MDC: quimiocinas derivadas de macrófagos; TARC: quimiocina activada y regulada del timo; Th: T helper; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

Fuente: modificado de Katoh et al., 2020.¹⁸

Prurito

Se denomina prurito a una sensación incómoda e irritante (conocida vulgarmente como comezón) que genera el deseo de rascarse. En la DA se origina por la secreción de citocinas y quimiocinas (denominadas pruritógenos) liberadas por los queratinocitos de la piel eccematosa (IL-4, IL-13, IL-31 y TSLP), así como por algunos mediadores químicos. Estos pruritógenos se ligan a receptores en fibras sensitivas C y fibras nerviosas A δ presentes en epidermis y dermis, que son las responsables del prurito y del dolor.^{18,25} Los pruritógenos son liberados no sólo por la piel inflamada, sino por el simple rascado. Lo anterior condiciona hipersensibilización de la fibra nerviosa, dando lugar a un círculo vicioso de "comezón-rascado".²⁵

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la DA varían dependiendo de la edad. En el lactante, la DA se caracteriza por afección en cara, cuello y tronco con eritema, pápulas, escamas y, ocasionalmente, vesículas y costras melicéricas si se encuentra en fase aguda, también denominada eccematosa. En este grupo etario no es rara la asociación con dermatitis del pañal y dermatitis seborreica (figuras 3, 4, 5 y 6).⁵

En niños mayores o escolares, las lesiones tienden a ser más circunscritas y localizadas en brazos y piernas, principalmente en pliegues de flexión como codos y rodillas, también se afectan pies, cuello y región periorcular. Las lesiones elementales en fase aguda son iguales que en los lactantes, en su fase crónica se caracterizan por liquenificación, excoriaciones y costras hemáticas. Son característicos los brotes en remisión-exacerbación (figuras 7, 8, 9 y 10).^{5,18}



Figura 3. Dermatitis localizada a cabeza a nivel de cara en frente, párpados superiores, mejillas, labio superior y mentón, respeta región centofacial. Constituida por placas de eccema, escama blanquecina y zonas con costras melicéricas.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Miriam Puebla Miranda.



Figura 4. Dermatitis localizada a cabeza de donde afecta a región retroauricular izquierda, cuello y tórax anterior en V del escote. Constituida por placas eccematosas con costras melicéricas y placas liquenificadas con costras hemáticas en la superficie. A nivel retroauricular con placas eritematosas con escama aspecto oleoso.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Adriana Machado Chavelas.



Figura 5. Dermatitis diseminada a tronco en cara anterior de tórax, abdomen y muslos en tercio superior. Constituida por placas eccematosas de 1 cm a 15 cm de diámetro, con escama blanquecina de pequeñas láminas en la superficie.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Miriam Puebla Miranda.



Figura 6. Dermatitis diseminada que afecta abdomen, región inguinal bilateral, a nivel de la zona del pañal. Constituida por placas con eccema y escama blanquecina.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Adriana Machado Chavelas.



Figura 7. Dermatitis localizada a cabeza de donde afecta frente, región periocular y peribucal y cuello. Constituida por placas liquenificadas, eritematosas, con costras melicéricas y pápulas eritematosas de 2 a 3 mm de diámetro.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Adriana Machado Chavelas.



Figura 8. Dermatitis localizada a extremidad superior derecha, de donde afecta pliegue de flexión. Constituida por una placa liquenificada, con costras hemáticas en la superficie.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Miriam Puebla Miranda.



Figura 9. Dermatitis localizada a cara a nivel de frente, párpados superiores, mejillas, mentón y cuello en cara anterior. Constituida por placas eccematosas, costras hemáticas, costras melicéricas, pápulas eritematosas de 2 a 3 mm de diámetro y áreas con liquenificación.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Miriam Puebla Miranda.



Figura 10. Dermatitis localizada a extremidad superior derecha, de donde afecta codo, caracterizada por placas con liquenificación, hiperpigmentación café claro, costras hemáticas, así como pápulas de 2 a 3 mm de diámetro.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología/ Dr. Juan Antonio Vázquez Velo.



Figura 11. Dermatitis localizada a cara de donde afecta frente, mejillas, mentón y cuello en cara anterior. Constituida por placas con liquenificación, algunas zonas con eritema y otras con hiperpigmentación café claro.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología / Dra. Miriam Puebla Miranda.



Figura 12: Dermatitis localizada a extremidad superior izquierda, de donde afecta a muñeca y dorso de mano. Constituida por placas de formas irregulares, con placas eritematosas con escama en su superficie, fisuras y costras sanguíneas.

Fuente: Archivo fotográfico del Servicio de Dermatología/ Dr. Juan Antonio Vázquez Velo.

En el adulto, las lesiones se presentan predominantemente en región periocular, perioral, cuello, manos y pliegues de flexión de codos y rodillas. También pueden verse afectados los pezones y la región genital (figuras 11 y 12). La asociación más común en este grupo de edad es la dermatitis por contacto.^{5,18}

Diagnóstico

El diagnóstico de la DA es clínico, basado en la distribución y morfología de las lesiones, signos clínicos asociados e historia de brotes. Los criterios de Hanifin y Rajka publicados en 1980 y modificados en 1997 siguen siendo de utilidad para diagnóstico clínico y para investigación. La Academia Americana de Dermatología ha establecido características clínicas que se utilizan para el diagnóstico, divididas en esenciales, importantes, asociadas y relacionadas (Tabla 2).²⁵

Tabla 2. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica

Características esenciales	Características importantes	Características asociadas
Deben estar presentes:	Observadas en la mayoría de los casos, agregando apoyo al diagnóstico:	Estas asociaciones clínicas ayudan a sugerir el diagnóstico de DA, pero son demasiado inespecíficas para definir o detectar la DA en estudios con fines epidemiológicos y de investigación:
<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Eccema (agudo, subagudo, crónico) <p>Morfología típica y patrones específicos de la edad*</p> <p>*Los patrones incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compromiso de cara, cuello y zonas extensoras en lactantes y niños • Lesiones en zonas de flexión, actuales o previas en cualquier grupo de edad <p>Respeto las regiones inguinales y axilares</p> <p>Curso crónico y recidivante</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Edad temprana de inicio • Atopia Antecedentes personales y/o familiares Reactividad de IgE E • Xerosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Respuestas vasculares atípicas (palidez facial, dermografismo blanco, respuesta tardía de palidez) • Queratosis pilar / pitiriasis alba / hiperlinealidad en palmas / ictiosis • Cambios oculares / periorbitarios • Cambios periorales • Lesiones periauriculares • Acentuación perifolicular / liquenificación / prurigo

DA: dermatitis atópica; IgE: inmunoglobulina E.
Fuente: Eichenfield et al., 2014.⁶¹

Para clasificar la severidad de la DA, existen diferentes escalas, entre ellas el Eczema Area and Severity Index (EASI), que mide la severidad del eritema, edema, liquenificación y escoriación; el porcentaje de piel afectada se divide en cuatro áreas: cabeza, tronco, brazos, piernas. La puntuación se suma y puede ir de 0 a 72. Una puntuación EASI de 7 o menor indica enfermedad leve; 8 a 21 moderada; 22 a 50 severa y de 51 a 72 muy severa.^{18,25,28}

La Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) toma en cuenta más tipos de lesiones y áreas del cuerpo que el EASI; se calcula la superficie corporal afectada, la severidad del eritema, edema, pápulas, costras, escoriación, liquenificación, xerosis y se evalúan por separado la cabeza y el cuello, brazos y piernas, tronco anterior y posterior y genitales. La escala incluye severidad de síntomas reportados por el paciente que va de 2 a 100 puntos; escalas visuales análogas para el sueño y para el prurito. La puntuación de la escala va del 0 al 103, siendo 25 o menor indicativo de enfermedad leve; de 25 a 50 moderada y de 51 a 103 severa (**Tabla 3**).^{18,25,28}

Tratamiento

En el tratamiento de los pacientes con DA se requiere la participación tanto del paciente, como de su familia, no sólo para la administración de los medicamentos, sino para cumplir las medidas generales para cuidar la piel.

Medidas generales para el cuidado de la piel

Se recomienda realizar el baño con agua tibia; se preferirá que sea dos veces al día durante 15-20 minutos con aplicación inmediata de emoliente (método húmedo) en lugar de dos veces por semana con aplicación de emoliente (método seco). Una frecuencia mayor del baño con método húmedo se ha relacionado con una mejoría del SCORAD y reducción de la gravedad de la DA.²⁹ El secado de la piel deberá hacerse suavemente y se recomienda aplicar el emoliente lo más pronto posible, dentro de los tres minutos posteriores al baño.³⁰

Se preferirán limpiadores syndet o soluciones acuosas con pH de 5-6 o menor y productos de lavado emolientes (aceite de baño, productos de lavado emolientes o emolientes de ducha), así como el uso de cremas emolientes sin enjuague como producto de lavado.

Uso de emolientes

La piel de los pacientes con DA presenta defectos subclínicos de la barrera epidérmica, así como signos inflamatorios, por lo que se recomienda aplicar una generosa cantidad de emoliente en toda la piel, incluso en las áreas que no parezcan afectadas. La función de los emolientes es restaurar la integridad de la barrera cutánea, promover la hidratación del estrato córneo y reducir la evaporación en la piel. Para esto se aconseja el uso de emolientes que contengan ceramidas, que estén libres de fragancias y que no tengan conservadores (parabenos). La aplicación del emoliente dos veces al día mejora la barrera cutánea en los niños y adultos con DA, controla el prurito y prolonga los intervalos libres de la enfermedad.³¹

Es recomendable utilizar la técnica de remojo y sellado; en ella, los emolientes se utilizan inmediatamente después del baño o ducha, se seca ligeramente la piel y se aplica el emoliente en la piel ligeramente húmeda.²⁹ Se llegan a usar aproximadamente 250 g de emoliente a la semana.³⁰


Tabla 3. Principales marcadores en la valoración de la severidad de la dermatitis atópica

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)	Eczema Area and Severity Index (EASI)	Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Index (SASSAD)
<p>1. Extensión de áreas afectadas (%)</p> <p>2. Intensidad de una lesión típica (nada=0, leve=1, moderada=2, severa=3) en cuanto a:</p> <p>Eritema</p> <p>Edema-pápulas</p> <p>Costras</p> <p>Excoriación</p> <p>Liquenificación</p> <p>Sequedad de áreas no afectada</p> <p>3. Síntomas subjetivos: Prurito (0-10 EVA)</p> <p>Alteración del sueño (0-10 EVA)</p>	<p>Regiones corporales que valorar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cabeza y cuello 2. Miembros superiores 3. Tronco 4. Miembros inferiores <p>Elegir un área representativa de cada región corporal y valorar la intensidad (nada=0, leve=1, moderada=2, severa=3) de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eritema 2. Grosor 3. Costras 4. Liquenificación <p>Cálculo del área afectada (%) en cada región:</p> <p>0= 1-9%</p> <p>1= 10-29%</p> <p>2=30-49%</p> <p>3= 50-69%</p> <p>4= 70-89%</p> <p>5= 90-100%</p>	<p>Valoración en seis localizaciones de los siguientes parámetros:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eritema 2. Exudación 3. Excoriación 4. Sequedad 5. Agrietamiento 6. Liquenificación <p>Según intensidad:</p> <p>0= nada</p> <p>1= leve</p> <p>2= moderada</p> <p>3= severa</p>
<p>SCORAD=A/5+7xB/2+C</p> <p>A= % extensión/100</p> <p>B= intensidad/18</p> <p>C= síntomas subjetivos/20</p> <p>Valores:</p> <p>Leve 1-14</p> <p>Moderado 15-39</p> <p>Severo 40-103</p>	<p>Puntuación máxima 72</p> <p>Puntuación mínima 0</p>	<p>Puntuación máxima 108</p> <p>Puntuación mínima 0</p>

EVA: escala visual análoga.

Fuente: Garnacho-Saucedo et al., 2013.²⁸

Si se remoja la piel dos veces por semana durante 10-15 minutos con una mezcla de 1 ml de lejía diluida al 6% por cada litro de agua para lograr una concentración de 0.006%



(además del baño diario), a los tres meses de uso se logra reducir la presencia de *Staphylococcus aureus*, lo que mejora el microbioma de la piel de los niños con DA moderada a severa.³²

Alergia alimentaria

Existe una fuerte asociación entre la DA severa grave de inicio temprano y la alergia alimentaria. La sensibilización a los alimentos es seis veces mayor en niños con DA, y suele ocurrir principalmente con leche, huevo, ajonjolí, cacahuete, trigo o bacalao.³³ En la alergia alimentaria pueden desarrollarse tres fenotipos diferentes:

- 1.- Como reacción inmediata y no eczematososa de IgE que ocurre dentro de las primeras dos horas después de la ingesta del alimento, se caracteriza por urticaria, angioedema, síntomas respiratorios y/o gastrointestinales o anafilaxia.
- 2.- Como síntoma tardío eczematoso que aparece hasta 48 horas después del contacto con el alimento.
- 3.- Como combinación de reacción inmediata no eczematososa con eccema retardado (reacción mixta), esta última reacción suele aparecer en el 45% de los pacientes con DA.³³

Deben realizarse pruebas de punción cutánea o de IgE sérica específica con alérgenos alimentarios a niños menores de 5 años con DA moderada a grave cuando exista historia de reacción inmediata con uno o más alimentos, cuando la DA sea moderada a grave aun cuando no exista antecedente de reacción inmediata a alimentos o cuando los pacientes o los padres sospechen de algún alimento como factor desencadenante de la DA persistente.³³

Las dietas de eliminación de alimentos durante el embarazo y la lactancia no han mostrado resultados positivos en la prevención de la DA en recién nacidos. Se recomienda la lactancia materna exclusiva y a partir de los 4 meses la introducción de alimentos sólidos; la lactancia materna prolongada en este tipo de pacientes puede agravar la enfermedad.³³ Tampoco hay suficiente evidencia para recomendar probióticos para prevenir alergias alimentarias en pacientes con DA.

Aeroalérgenos

La exposición de un paciente con DA y sensibilizado a un aeroalérgeno específico induce brotes de eccema en la piel, por lo que se recomienda mantener una adecuada ventilación en las habitaciones, evitar alfombras y peluches y lavar frecuentemente la ropa de cama. En pacientes con historia de brotes de DA desencadenados por aeroalérgenos, las pruebas del parche tienen mayor especificidad y menor sensibilidad que las pruebas de IgE *in vitro*.³⁴

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia con alérgenos puede reducir el eccema en pacientes con DA moderada a grave sensibilizados por ácaros del polvo doméstico; su uso se asocia con mejoría de prurito y de la IgE sérica total. Estos resultados son mejores en pacientes menores de 12 años y en quienes sólo presentan sensibilización

a ácaros; sin embargo, también se ha registrado mejoría en pacientes multisensibilizados (polen de abedul o hierba).³⁵ La inmunoterapia con alérgenos puede usarse en pacientes con DA y rinoconjuntivitis o asma alérgicas.

Tratamiento antiinflamatorio tópico

Corticosteroides tópicos

La elección del corticosteroide tópico dependerá de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y la topografía de las lesiones de DA, así como de las respuestas previas.³⁶ Aunque es el tratamiento de primera línea para controlar la inflamación y el prurito durante los brotes de DA, deben tenerse presentes sus efectos adversos con el uso en el largo plazo, como atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, hipertrichosis y dermatitis perioral, además del riesgo de absorción que puede asociarse con supresión suprarrenal, hipertensión, hiperglucemia y cataratas. Para disminuir el riesgo, se prefiere el uso de corticosteroides de baja potencia durante periodos cortos, sin rebasar las cuatro semanas de uso.³⁶⁻³⁸ El prurito será la guía para saber cuándo suspender el medicamento: cuando desaparezca, será el momento de ir reduciendo la dosis de corticosteroide.³⁴ Otra forma de uso es que, ante los primeros síntomas del brote de la enfermedad, se utilice un corticosteroide de alta potencia hasta por dos semanas para controlarla, y luego cambiar a otro tipo de medicamento.³⁶

Los corticosteroides deben combinarse con las otras modalidades del tratamiento, además de continuar el uso de emolientes y las medidas generales del cuidado de la piel.³⁴ La terapia proactiva con aplicación dos veces a la semana resulta de utilidad para mantener el control a lo largo del tiempo, reduciendo las recaídas.³⁶⁻³⁸ Para disminuir el riesgo de efectos secundarios sistémicos, es preferible utilizar medicamentos con vida media corta, como fluticasona y mometasona.³⁶

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Cuando las lesiones de DA se presentan en párpados, región perioral o zonas de oclusión como pliegues axilares, inguinales y genitales, así como cuando sea necesario un tratamiento de largo plazo, se preferirá el uso de inhibidores tópicos de calcineurina, como tacrolimus al 0.03% y al 0.1% en ungüento. Ambos están indicados para menores de 2 años; también puede usarse pimecrolimus al 1% en crema, el cual está indicado a partir de los 3 meses de edad. Tanto el tacrolimus tópico (0.03 y 0.1%) como los corticosteroides tópicos (potencia leve y moderada) son seguros de usar en el largo plazo en niños pequeños con DA moderada a grave, y tienen perfiles de eficacia y seguridad comparables.^{36,37}

Los inhibidores tópicos de la calcineurina tienen efectos antiinflamatorios y antipruriginosos, pero sin los efectos colaterales de los corticosteroides tópicos. La potencia antiinflamatoria del tacrolimus al 0.1% en ungüento es similar a un corticosteroide de potencia media.^{36,37}

Un efecto secundario frecuente del uso de inhibidores de la calcineurina es la sensación de ardor transitorio en el sitio de aplicación, lo que hace que no siempre pueda utilizarse en la fase aguda de la DA, por lo que podría sugerirse comenzar con un corticosteroide tópico por algunos días para cambiar posteriormente a tacrolimus o pimecrolimus. El uso en el largo plazo de inhibidores tópicos de la calcineurina no se ha asociado con desarrollo de linfoma u otra enfermedad maligna, y es seguro de usar. También puede realizarse terapia proactiva con tacrolimus en ungüento dos veces a la semana, lo que previene recaídas.^{37,38}



Inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa

El crisaborol al 2% en crema es un inhibidor no esteroideo de la fosfodiesterasa 4. Se ha utilizado en niños mayores de 2 años con DA leve a moderada. Con la aplicación tópica dos veces al día durante 28 días se ha reportado buena tolerancia, disminución temprana del prurito, eritema, excoriación y exudación de la piel de pacientes con DA leve a moderada,³⁹ pero aún faltan estudios.

Terapia proactiva

La terapia proactiva se recomienda a pacientes con DA moderada a grave. Se basa en que la piel, sin brotes de la enfermedad, puede tener un aspecto normal; sin embargo, hay un defecto de barrera e inflamación mínima, por lo que al suspender el tratamiento para el brote se mantiene la aplicación dos veces a la semana de dosis bajas de corticosteroides tópicos, como aceponato de metilprednisolona o propionato de fluticasona hasta por tres meses, o de inhibidores tópicos de la calcineurina hasta por un año, junto con la aplicación del emoliente y bajo supervisión médica de seguimiento. Esta terapia proactiva se ha asociado con reducción de las lesiones cutáneas, disminución de brotes y mejoría en la calidad de vida.⁴⁰

Fototerapia

La fototerapia es una opción de tratamiento para pacientes con DA atópica crónica moderada a grave que ayuda a reducir las lesiones cutáneas y el prurito. La fototerapia UVA 1 (340-400 nm) a dosis media (50 J/cm²) y la UVB de banda estrecha (NB-UVB) (311-313 nm) resultan efectivas para controlar la DA moderada a grave y mejoran los marcadores inflamatorios después de 12 semanas de tratamiento. La fototerapia con NB-UVB reduce el eccema y el prurito, y es la que mayor evidencia tiene en la literatura.⁴¹ Por su parte, la fototerapia UVA1 a dosis media es igual de eficaz que la NB-UVB, pero consume mayor tiempo de aplicación. Ambas fototerapias pueden usarse en combinación con corticosteroides tópicos. Los datos de fototerapia para DA en la infancia son limitados, por lo que deberá usarse con precaución en este grupo etario.

Terapia sistémica

La terapia sistémica se indicará cuando los signos y síntomas de la DA no logran ser controlados con tratamientos tópicos apropiados o con fototerapia, o en pacientes que utilizan grandes cantidades de corticosteroides tópicos en áreas extensas del cuerpo por periodos prolongados para controlar la enfermedad.

Corticosteroides sistémicos

Los corticosteroides sistémicos tienen una efectividad rápida y pueden utilizarse en niños y adultos; sin embargo, no deberán exceder una o dos semanas de uso para el tratamiento de exacerbaciones agudas graves. Se indican en dosis de 0.5 mg/kg/día durante una o dos semanas y disminuir gradualmente a lo largo de un mes.^{34,42} Pueden combinarse con terapia antiinflamatoria tópica, pero no debe interrumpirse la aplicación de los emolientes. En casos crónicos graves, deberá iniciarse otra terapia inmunosupresora oral conforme se disminuyen los corticosteroides sistémicos, pues estos no deben ser utilizados durante periodos largos debido al significativo riesgo de efectos secundarios graves y el efecto rebote.⁴²

Los corticosteroides sistémicos tienen una eficacia significativamente inferior a la ciclosporina.⁴²

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CyA) tiene un inicio de acción rápido y puede usarse tanto en niños como en adultos. Es un tratamiento de primera línea en pacientes con DA grave. Se usa en dosis inicial de 5 mg/kg/día y disminuye luego de cuatro a seis semanas de uso a una dosis de 2.5-3 mg/kg/día como mantenimiento. La duración del tratamiento puede ir de tres meses a un año.⁴³ Requiere monitoreo de la presión arterial y signos de insuficiencia renal, especialmente en pacientes de edad avanzada, en este grupo etario la duración del tratamiento no debe rebasar las 12 semanas, pues el riesgo de carcinogénesis y disfunción renal aumenta con la edad, además de que es frecuente en este grupo de pacientes que, luego de suspender el tratamiento de ciclosporina oral, se presenten recaídas.⁴⁴ La ciclosporina A superior al metotrexato, prednisona, UVA y UVB,⁴² y debe emplearse en combinación con emolientes. También pueden añadirse corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina.

Metotrexato

Se recomienda como medicamento de segunda línea para niños y adultos con DA moderada a grave después de un ciclo de ciclosporina. Su inicio de acción es lento, con mejoría de 40% en la semana 12 y puede utilizarse por periodos prolongados, reportándose una mejoría de 50-60% sin efectos secundarios graves después de dos a cinco años de uso. La dosis recomendada es de 10-25 mg una vez a la semana para adultos y de 0.2-0.5 mg/kg/semana en niños, sin exceder 25 mg/semana. Debe acompañarse con sustitución de ácido fólico.⁴⁵ Este medicamento es hepatotóxico y teratogénico. Los efectos colaterales reportados son infecciones, trastornos gastrointestinales y, en casos raros, mielotoxicidad.^{46,47}

Su eficacia es comparable a la de la azatioprina e inferior a dupilumab y ciclosporina en la resolución de los signos clínicos de la DA en la semana 16; puede combinarse con tratamiento corticosteroide tópico o con inhibidores tópicos de calcineurina.^{45,46}

Azatioprina

La azatioprina puede usarse en niños, adultos y embarazadas; su efecto de acción es lento y su eficacia clínica máxima se alcanza después de tres a cuatro meses de uso. La dosis va de 1-3 mg/kg/día.⁴⁵ Los efectos adversos más frecuentemente reportados son, quizá, gastrointestinales, aunque también se han reportado efectos adversos graves dependientes de la dosis con hepatotoxicidad y mielotoxicidad.

Puede usarse en combinación con corticosteroides tópicos o con inhibidores tópicos de la calcineurina, pero no se recomienda su uso junto con terapia de luz ultravioleta (UVA, UVB y PUVA) por el riesgo de desarrollar cáncer de piel. La azatioprina es efectiva con el uso a largo plazo y su eficacia es comparable a la del metotrexato, pero menor a la de dupilumab y ciclosporina A para eliminar los signos clínicos de DA.⁴⁸

Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo se utiliza en pacientes con DA refractaria a tratamiento o que no toleran los medicamentos de primera línea. Puede usarse en niños y adultos, pero no en embarazadas por su efecto teratogénico. La dosis en niños es de 30-50 mg/kg/día y en adultos de 1-3 g/día; su inicio de acción es de seis a ocho semanas. Deben vigilarse los efectos gastrointestinales y las anomalías hematológicas secundarios a su uso.⁴⁹



Inhibidores de JAK

Abrocitinib. Es un inhibidor selectivo de JAK1, indicado para el tratamiento de la DA moderada a grave en personas mayores de 12 años en el Reino Unido. La dosis es de 100–200 mg/día, con la dosis más baja recomendada para adolescentes como dosis inicial.⁵⁰ Debe realizarse biometría hemática completa, perfil de lípidos, radiografía de tórax, creatinfosfoquinasa (CPK), detección de VIH y hepatitis B y C, además de descartar tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. Los efectos adversos se han relacionado con la dosis (200 mg vs. 100 mg): se ha reportado náusea (14.6% vs. 6.1%), cefalea (7.8 vs. 5.9%) y acné (4.7 vs. 1.6%).⁵¹ También se ha reportado disminución del recuento de plaquetas con tendencia ascendente hacia niveles iniciales después de la cuarta semana de tratamiento.⁵²

Upadacitinib. Es un inhibidor selectivo de JAK1 autorizado para el tratamiento de la DA moderada a grave. Se solicitan los mismos estudios de laboratorio que para los otros inhibidores de JAK. La mitad de los pacientes que recibieron la dosis de 30 mg de upadacitinib presentaron mejoría del 90% en EASI en la semana 16 de tratamiento. El prurito se redujo a la semana de iniciado el tratamiento.⁵⁰

Baricitinib. Es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 indicado en el tratamiento de pacientes adultos con DA moderada a grave. La valoración inicial incluye biometría hemática completa, perfil renal, hepático y de lípidos, así como niveles de CPK, detección de hepatitis y tuberculosis, así como radiografía de tórax. La dosis recomendada es de 4 mg/día, con la que se controla rápidamente el prurito y a la semana 16 se alcanza una mejoría del 60% en EASI.⁵⁰ El baricitinib, combinado con la terapia de corticosteroides tópicos, mejora significativamente los signos y síntomas de la DA moderada a grave.⁵³ Se recomienda realizar biometría hemática completa, perfil renal, hepático y de lípidos, así como nivel de CPK basales, así como en la cuarta semana y cada tres meses mientras dure el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes incluyen nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de la CPK y cefalea.⁵⁴

Dupilumab

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra IL-4R α que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13. Se puede utilizar en niños mayores de 6 años y en adultos. Alivia los signos clínicos de la enfermedad y reduce significativamente el prurito, mejorando el sueño y la calidad de vida.⁵⁵

Este medicamento también se utiliza para el tratamiento del asma moderada a grave, la esofagitis eosinofílica y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. En la semana 16 de tratamiento con dupilumab, los pacientes con DA y asma o rinitis alérgica han mostrado mejoría en el control de estas enfermedades; también suprime significativamente las concentraciones de IgE para alérgenos alimentarios específicos (leche de vaca, clara de huevo y cacahuete) y para aeroalérgenos (caspa de gato y ácaros del polvo).⁵⁶


En adultos se indica una dosis de carga de 600 mg subcutáneo y posteriormente dosis de mantenimiento de 300 mg/quincenal; en niños (6 a 11 años) la dosis se ajusta al peso: menor a 30 kg, la dosis subcutánea es de 300 mg/mes y entre 30 y 60 kg, se utiliza una dosis de 200 mg/mes.⁵⁶

El perfil de seguridad de dupilumab es favorable, sin necesidad de análisis de rutina. En un estudio abierto se reporta una eficacia sostenida a tres años;⁵⁷ mientras que los efectos adversos más frecuentemente reportados son nasofaringitis, infección de vías respiratorias superiores y conjuntivitis.⁵⁸ La conjuntivitis y la blefaritis son los efectos adversos más frecuentes, con 20% en ensayos clínicos y 38.2% en la práctica diaria.⁵⁹ Los pacientes con conjuntivitis leve asociada con dupilumab responden al uso de lágrimas artificiales, en casos moderados pueden usarse gotas oftálmicas de fluorometolona al 0.1%, inhibidores tópicos de la calcineurina en ungüento para los párpados y, en casos graves, se sugiere el uso de gotas oftálmicas o ungüentos con ciclosporina o tacrolimus.⁵⁸ Otro efecto adverso poco común es el eritema paradójico de cabeza y cuello.⁶⁰

Dupilumab debe combinarse con emoliente y puede utilizarse junto con antiinflamatorios tópicos.⁵⁴ Los inmunosupresores sistémicos convencionales pueden continuarse durante las primeras semanas después de iniciar el tratamiento con dupilumab hasta alcanzar el resultado clínico completo.

Fuentes consultadas

- 1.- Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 2018;39(4):180-193. doi:10.1542/pir.2016-0169
- 2.- Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):344-348.
- 3.- Dourmishev, L. and Mironova, N.. "Atopic Dermatitis: From Etiology and History to Treatment" *Acta Medica Bulgarica*, vol.48, no.3, 2021, pp.68-76.
- 4.- Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):68-73. doi:10.1016/j.jaad.2007.06.041
- 5.- Beirana Palencia A. Dermatitis atópica. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1999;8(3):169-178.
- 6.- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl1):8-16.
- 7.- Herrera Sánchez DA, Segura Méndez NH, Hernández Ojeda M, Vivas Rosales JI. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):192-204.
- 8.- Moreno Giménez JC. Dermatitis atópica. *Alergol Immunol Clin.* 2000;15:279-295.
- 9.- Solé D, Mallol J, Wandalsen GF et al. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):311-323.
- 10.- Narla S, Silverberg JI. The role of environmental exposures in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(12): 74
- 11.- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(7):522-529.
- 12.- Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5Pt1):719-723.
- 13.- Wan J, Mitra N, Hiffstad OJ et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):634-640.
- 14.- Hamosh A, Scott AF, Amberger J et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Hum Mutat.* 2000;15(1):57-61.
- 15.- Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37.
- 16.- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92.
- 17.- Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):866-871.
- 18.- Katoh N, Ohya Y, Ikeda M et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-369.
- 19.- Busi FM. Barrera epidérmica en dermatitis atópica. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16(4):293-301.
- 20.- Kelleher M, Dunn-Galvin A, O'B Hourihane J et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):930-935.e1.
- 21.- Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):449-455.
- 22.- Suaini NHA, Tan CPT, Loo EXL, Tham EH. Global differences in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):23-33.
- 23.- Furue M, Tsuji G, Mitoma C et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci.* 2015;80(2):83-88.
- 24.- Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med.* 2007;39(6):440-456.
- 25.- Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136-1143.
- 26.- Paller AS, Kong HH, Seed P et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):26-35.
- 27.- Pelucchi C, Galeone C, Bach JF et al. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):616-622.e7.
- 28.- Garnacho-Saucedo G, Saludo-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actualización. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(1):4-16.
- 29.- Cardona ID, Kempe EE, Lary C, Ginder JH, Jain N. Frequent versus infrequent bathing in pediatric atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(3):1014-1021.
- 30.- Naik PP. Recent insights into the management of treatment-resistant pediatric atopic dermatitis. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8(2):e023.
- 31.- Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of nonprescription moisturizers for atopic dermatitis: an updated review of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):641-655.
- 32.- Khadka VD, key FM, Romo-González C et al. The skin microbiome of patients with atopic dermatitis normalizes gradually during treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:720674.
- 33.- Dominguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(2):115-122.
- 34.- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A et al. ETFAD/EADV eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-2744.
- 35.- Lee J, Lee H, Noh S et al. Retrospective analysis on the effects of house dust mite specific immunotherapy for more than 3 years in atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 2016;57(2):393-398.
- 36.- Butala S, Paller AS. Optimizing topical management of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(5):488-504.
- 37.- Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016;16:75.
- 38.- Axon E, Chalmers JR, Santer M et al. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. *BMJ Open.* 2021;11(7):e046476.

- 
- 39.- Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):494-503.e6.
- 40.- Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):253-260.
- 41.- Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013870.
- 42.- Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S et al. Systematic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2021;76(4):1053-1076.
- 43.- Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systematic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):411-416.e4.
- 44.- Tanei R. Atopic dermatitis in older adults: a review of treatment options. *Drugs Aging.* 2020;37(3):149-160.
- 45.- Lee JH, Kim JE, Park GH et al. Consensus update for systematic treatment of atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2021;33(6):497-514.
- 46.- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systematic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-1431.
- 47.- Noguera-Morel L, Knöpfel N, Torrelo A, Hernández-Martín A. A retrospective study of systematic treatment of severe atopic dermatitis with azathioprine: effectiveness and tolerance in 11 pediatric patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(3):227-231.
- 48.- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brower MWD et al. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1288-1296.
- 49.- Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(8):810-814.
- 50.- Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systematic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context.* 2020; 9:2020-8-5.
- 51.- Simpson EL, Silverberg JK, Nosbaum A et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):693-707.
- 52.- Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371-1379.
- 53.- Reich K, Kabashima K, Peris K et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343.
- 54.- Simpson EL, Lacour JP, Spelman L et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242-255.
- 55.- Simpson EL, Paller AS, Siegfried E et al. Dupilumab demonstrates rapid and consistent improvement in extent and signs of atopic dermatitis across all anatomical regions in pediatric patients 6 years of age and older. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(5):1643-1656.
- 56.- Simpson EL, Paller AS, Siegfried E et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56.
- 57.- Beck L, Thaçi D, Deleuran M et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):567-577.
- 58.- Parmar NV, Abdula MA, Al Falasi A, Krishna CV. Long-term real-world experience of the side effects of dupilumab in 128 patients with atopic dermatitis and related conditions aged 6 years and above: Retrospective chart analysis from a single tertiary care center. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15415.
- 59.- Faiz S, Giovannelli J, Podevin C et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81(1):143-151.
- 60.- Chia SY, Wee LWY, Koh MJA. Dupilumab for children and adolescents with atopic dermatitis: an Asian perspective. *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14933.
- 61.- Eichenfiel LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338-351.

Rinitis alérgica y asma

Andrés Sánchez González

Introducción

La coexistencia clínica del asma y la rinitis es algo muy común. De hecho, existe una alta incidencia de pacientes con asma que desarrollan rinitis (75-80%), al igual que una proporción considerable de pacientes con rinitis que desarrollan asma (40%). Estos porcentajes pueden variar de acuerdo con distintos autores y poblaciones. Asma y rinitis alérgica están unidas desde el punto de vista fisiopatológico, lo que explica la epidemiología y es más evidente en individuos atópicos.^{1,2}

Estas premisas originaron el concepto de "vía aérea unificada", en el que se incluye la rinosinusitis crónica. Las vías aéreas superiores e inferiores se consideran una unidad morfológica y funcional. La nariz es el inicio de la vía respiratoria y constituye, entre otras cosas, defensa a la vía baja, ya que filtra partículas del aire inspirado como pólenes y humos.^{3,4}

Definición

Rinitis

La rinitis, sin importar su etiología, está caracterizada por presencia de congestión y obstrucción nasal, prurito y estornudos frecuentes o en salva, debido a la irritación e inflamación de la mucosa nasal. Es un padecimiento crónico que puede tener origen tanto infeccioso como no infeccioso² (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la rinitis y de la rinitis no alérgica

Clasificación de rinitis	Clasificación de rinitis no alérgica
Infeciosa Rinitis alérgica Rinitis No infecciosa, no alérgica Rinitis mixta	Rinitis ocupacional no alérgica Hormonal (incluyendo rinitis del embarazo) Inducida por medicamentos Gustatoria Senil Idiopática

Fuente: elaboración del autor.

En la rinitis alérgica se presentan síntomas como rinorrea anterior y descarga posterior, tos frecuente, aclaramiento continuo de garganta e incluso conjuntivitis. Un signo característico ocasionado por el prurito es el "saludo alérgico".²

La característica inflamación de la mucosa nasal se encuentra mediada por respuesta de hipersensibilidad a inmunoglobulina E (hipersensibilidad tipo I), y puede considerarse para su aparición y desarrollo tanto la predisposición genética como la exposición a alérgenos inhalados.^{2,3,5}

Aunque no es una enfermedad severa, es de curso crónico; en ella se observa la mucosa nasal congestionada, pálida, con presencia de secreción hialina (**Figura 1**). La incidencia ha crecido continuamente, así como su morbilidad, sobre todo en entornos urbanos comparado con los entornos rurales.⁵ Tanto la incidencia como la prevalencia varía ampliamente entre las distintas poblaciones (5 a 50%). La rinitis alérgica es de predominio infantil y en personas jóvenes, los síntomas frecuentemente inician en menores de 14 años, con un pico de presentación entre los 15 y los 30 años.^{1,2}



Figura 1. Conducto nasal congestionado.
Fuente: imagen cortesía del profesor JM Klossek.

De acuerdo con la iniciativa ARIA (Rinitis Alérgica y su impacto en Asma), la clasificación de la rinitis alérgica puede basarse en su impacto sobre la calidad de vida del paciente (**Tabla 2**).

El impacto de la rinitis alérgica en la calidad de vida es multidimensional; modifica la vida social, altera el desarrollo escolar y afecta la productividad laboral, genera cambios de humor y costos sustanciales en el control y tratamiento de este padecimiento.⁶

La gravedad de la enfermedad también influye de forma importante en su impacto; las personas con formas graves y persistentes de rinitis tienen más probabilidad de padecer asma sintomática y quienes sufren de ambas experimentan una mayor tasa de despertares nocturnos y ausentismo laboral.⁶

Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica con base en la calidad de vida del paciente

Intermitente	Persistente
<4 días a la semana	4 días a la semana
0 > 4 semanas	Y > 4 semanas
Leve	Moderada/grave
Sueño normal, ningún impedimento para realizar actividades diarias, deportivas o de esparcimiento Actividad escolar y laboral normales Sin síntomas molestos	Una o más de las siguientes alteraciones del sueño: Impedimento para realizar actividades diarias, deportivas o de esparcimiento Alteración de las actividades laborales y escolares Síntomas molestos

Fuente: Bousquet et al., 2008¹ y Larenas-Linnemann et al., 2014.⁵

Rinosinusitis crónica

Esta entidad se refiere a la inflamación sintomática de la mucosa nasal y de los senos paranasales; de acuerdo con la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, es un proceso inflamatorio-infeccioso que se origina a partir de un cuadro de rinitis⁷ (**Figura 2**).

La guía clínica EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) define a la rinosinusitis como inflamación de mucosa nasal y senos paranasales caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas, cumpliendo al menos uno de los dos primeros:

- 1.- Bloqueo nasal / obstrucción / congestión.
- 2.- Descarga nasal (anterior o posterior).
- 3.- Dolor / presión facial, hiposmia / anosmia.



Figura 2. Inflamación de los senos paranasales.

Fuente: imagen cortesía del Dr. Carlos de la Torre (México).

Asociado a signos endoscópicos (pólipos nasales y/o descarga mucopurulenta desde meato medio y/o edema/obstrucción mucosa desde meato medio) y/o cambios tomográficos (cambios mucosos dentro del complejo ostiomeatal y/o senos paranasales)⁸ (**Figura 3**).

Debe tomarse en cuenta que la presencia de una enfermedad alérgica de base (en 84% de los pacientes, aproximadamente), particularmente rinoopatía alérgica, es el mejor indicador de la gravedad y del pronóstico de la rinosinusitis crónica y, por ende, de la calidad de vida del paciente.^{4,8}

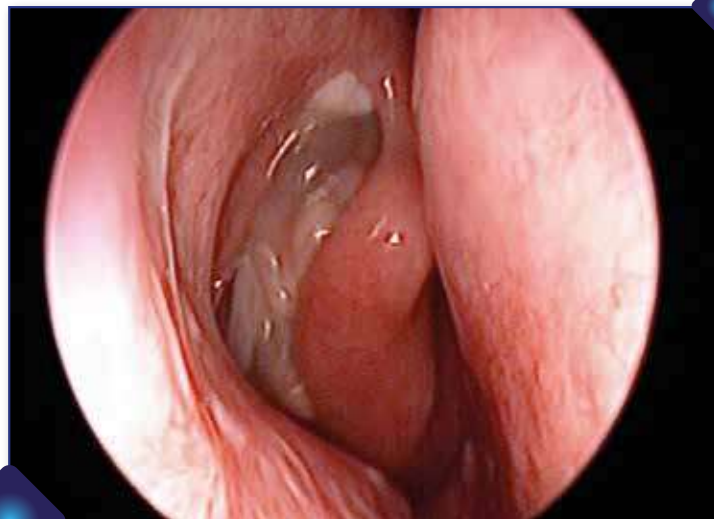


Figura 3. Rinosinusitis.

Fuente: imagen cortesía del Dr. Javier Dibildox Martínez.

La asociación de la rinosinusitis crónica con otras enfermedades alérgicas puede manifestarse mediante estudios de imagen, como la tomografía computarizada (TC), en la que llega a encontrarse evidencia de rinosinusitis en pacientes con diagnóstico inicial de rinitis alérgica (hasta 70%) y/o asma (alrededor de 60%), o bien por la observación de que en pacientes sometidos a cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales por rinosinusitis existe una alta tasa de recidiva, esto atribuido al proceso alérgico subyacente (**Figura 4**).^{4,8}



Figura 4: Tomografía computarizada en la que se observa evidencia de rinosinusitis.

Fuente: Archivo personal del autor.

Fisiopatología

La mucosa nasal y la de la vía respiratoria baja son continuas y tienen similitudes funcionales e histológicas (de acuerdo con el concepto de la vía aérea unificada). En general, el epitelio respiratorio contiene células basales y columnares en una membrana basal; la submucosa está provista de vasos sanguíneos, glándulas mucosas, fibroblastos y algunas células inflamatorias.^{9,10} También se incluye ausencia de músculo liso en vías superiores en comparación con vías bajas. Existen mastocitos y eosinófilos que actúan como células efectoras mayores, y el hallazgo de eosinófilos en mucosa respiratoria indica inflamación crónica de la vía aérea. Los mediadores inflamatorios que contribuyen a la enfermedad en vías aéreas superiores e inferiores incluyen: histamina, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, adenosinas, bradicininas, e involucran un proceso inflamatorio local y sistémico.^{9,10} (**Figura 5**).

La irritación local a nivel nasal favorece la presencia de mediadores inflamatorios que pueden actuar en sitios distantes del aparato respiratorio, y la respuesta neurogénica por los reflejos nasales permiten liberar neurotransmisores colinérgicos que contraen al músculo liso pulmonar, contribuyendo a la patogenia del asma.^{9,10}

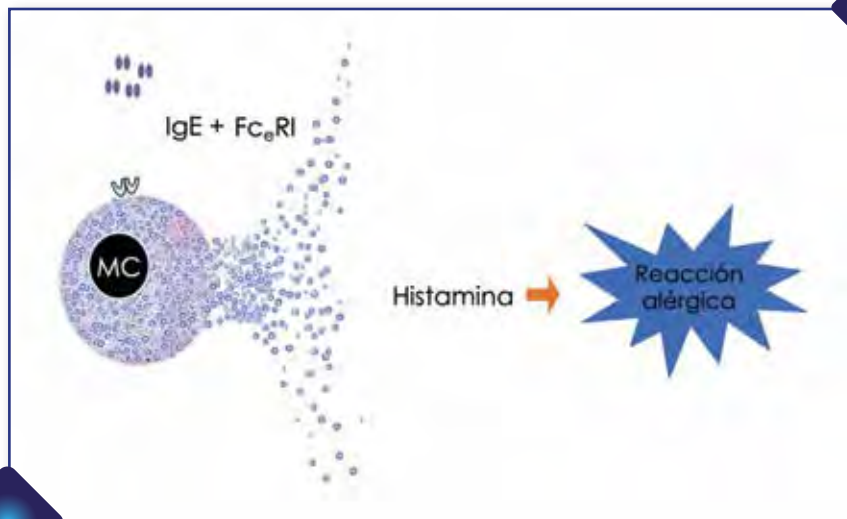


Figura 5: Los mastocitos median las reacciones inflamatorias.
Fuente: imagen cortesía del prof. M. Maurer.

Influencia ambiental

El desarrollo industrial y la urbanización generan contaminación ambiental que, en la actualidad, afecta seriamente a la población en general. Las poblaciones más sensibles y que se ven mayormente afectadas por la mala calidad del aire son los niños y los pacientes con enfermedades respiratorias, entre ellas la rinitis alérgica.¹¹

Diversos estudios epidemiológicos confirman la relación que existe entre los contaminantes del aire y el agravamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias. Lo anterior puede explicarse ya que la contaminación ambiental facilita la disponibilidad de alérgenos, como el polen, que favorecen la sensibilización y en presencia de sustancias como el ozono (O₃) y el dióxido de nitrógeno (NO₂), que son tóxicos para la vía respiratoria, y otros contaminantes e irritantes es más probable que se genere la inflamación de la mucosa nasal, alterando el mecanismo de filtración y permitiendo el paso de partículas que llegan a la vía aérea baja, llevando a la presentación de síntomas pulmonares.¹¹

Vía aérea unificada

Para explicar este concepto se considera la premisa de "una vía aérea, una enfermedad" al tomar en cuenta la presencia de rinitis alérgica, rinosinusitis y asma como un continuo, debido a que son procesos inflamatorios de la vía aérea.^{12,13}

Existen similitudes en los fenotipos y endotipos de la rinitis alérgica y el asma, con énfasis en la presencia de alergia y eosinofilia; aunque los fenotipos se traslapan, la rinitis alérgica está en relación con el proceso alérgico, y el asma se ve inducido más por la cronicidad y el esfuerzo físico.¹¹⁻¹³

Una asociación bien conocida que ejemplifica el concepto de la vía aérea unificada es la rinosinusitis crónica con presencia de poliposis nasal que va de la mano de la presentación de asma en forma tardía.^{3,4,8}

Esta conceptualización funcional permite obtener un diagnóstico más claro de la patología respiratoria que involucra ambas vías, ya que permite una mejor atención a la sintomatología presentada y, por ende, ayuda a establecer un tratamiento adecuado. En el caso de presencia de rinitis y/o rinosinusitis, es importante una evaluación completa de la vía aérea que abarque las vías bajas.¹²⁻¹⁵

Por esto, recientes estudios avalan que la presencia de rinosinusitis crónica, rinitis alérgica y asma que pueden ser considerados como una sola unidad funcional.¹⁶ La evidencia de la disfunción de la vía aérea periférica en rinitis alérgica es muy semejante a la descrita en asma bronquial, pues se ha encontrado que la producción de óxido nítrico (NO) en rinitis alérgica tiene su origen en vía baja.^{17,18} Asimismo, se ha observado la presencia de biomarcadores en mucosa nasal que permiten tener una idea pronóstica respecto al asma bronquial; la presencia de células inflamatorias como eosinófilos y neutrófilos en vía baja se ve incrementada en rinosinusitis crónica, aun cuando no exista asma bronquial, lo que sugiere una interacción de ambas vías. También se han encontrado alteraciones del olfato y pólipos nasales, sobre todo eosinofílicos, que pueden ser indicadores potenciales de inflamación Th2 en vía baja.^{8,10,12,13,16-18}

Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica es eminentemente clínico, se apoya con pruebas diagnósticas de laboratorio como la determinación de IgE sérica, búsqueda de eosinófilos en moco nasal y pruebas cutáneas de alérgenos (prick o intradermorreacción), que continúan siendo válidas.^{1,2,19,20}

Para la confirmación diagnóstica resultan útiles la valoración por rinoscopia anterior y la endoscopia nasal.^{8,19-22} Los estudios de gabinete como la tomografía computarizada están indicados en rinosinusitis crónica para valorar la extensión del proceso y conocer el involucramiento de las cavidades paranasales afectadas; en cambio, en rinitis alérgica sólo se indica para conocer las comorbilidades o complicaciones del mismo padecimiento.^{1,2,8,19,22}

Tratamiento

El tratamiento deberá establecerse de acuerdo con lo señalado en las guías de tratamiento como ARIA, EPOS4, ARIA-MÉXICO.^{1-3,5}

El uso de antihistamínicos y corticoides intranasales son primordiales para el control de la sintomatología nasosinusal, al igual que los antileucotrienos, considerando la intermitencia o persistencia del cuadro rinitico, ya sea leve o moderado-grave, optimizando el uso de los medicamentos y la duración del tratamiento. El uso de la inmunoterapia está indicado en cualquier etapa del padecimiento.^{5,15,22,23}

Es importante favorecer las medidas de carácter general recomendadas, como mantener una buena higiene ambiental, evitar la exposición a alérgenos, no exponerse a humos (en especial el humo de tabaco), evitar ambientes contaminados y no utilizar medicación que exacerbe el cuadro alérgico. Un tratamiento personalizado requiere una buena coordinación de los especialistas involucrados.^{1,2,5,25,26}

Discusión

La patología nasosinusal y el asma bronquial son entidades íntimamente relacionadas que influyen en el desarrollo y evolución de una sobre la otra. Cada vez es más claro que ambas patologías deben tratarse como una sola unidad funcional, manejada integralmente de manera multidisciplinaria.

Ante todo, el tratamiento deberá ser personalizado, con una supervisión estrecha del apego por parte del paciente, tomando en cuenta aspectos socioeconómicos, así como las distintas opciones terapéuticas que alivien los síntomas en el corto plazo y se logre el control en el largo plazo, reduciendo las complicaciones y visitas hospitalarias, mejorando la calidad de vida del paciente.^{24,27,28}

Conclusiones

Las enfermedades respiratorias inflamatorias del tracto superior suponen múltiples cargas a los pacientes: síntomas molestos, deterioro de la productividad laboral/escolar, alteraciones de humor, comorbilidades, deterioro de la calidad de vida. La inflamación alérgica es el principal mecanismo fisiológico y es el responsable de los síntomas y las posibles consecuencias.

Establecer un objetivo terapéutico racional, enfocado en reducir la inflamación alérgica, permitirá corregir la sintomatología y las comorbilidades asociadas.

El médico debe tener empatía con el paciente alérgico, hacer que comprenda su problemática existente, escucharlo y entender sus antecedentes y expectativas para establecer el mejor tratamiento, siempre explicándole la importancia de que lo cumpla para poder mejorar su calidad de vida.

Fuentes consultadas

- 1.- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl86):8-160.
- 2.- Seidman MD, Gurgel R, Lin SY et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(Suppl1):S1-S43.
- 3.- Georgopoulos R, Krouse JH, Toskala E. Why otolaryngologists and asthma are a good match: the allergic rhinitis-asthma connection. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(1):1-12.
- 4.- Arnal E, Sørensen AL, Laperre TS et al. Chronic rhinosinusitis in COPD: a prevalent but unrecognized comorbidity impacting health related quality of life. *Respir Med*. 2020; 171:06092.
- 5.- Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(Suppl1):S3-S116.
- 6.- Rodrigues J, Franco-Pego F, Sousa-Pinto B et al. Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021;59(4):360-373.
- 7.- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(Suppl2):S1-S39.
- 8.- Hopkins C, Surda P, Walker A et al. EPOS4patients. Guía Europea para pacientes sobre la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. *Rhinology*. 2021;59(Suppl30):1-110.
- 9.- Liu Y, Sha J, Meng C, Zhu D. Mechanism of lower airway hyperresponsiveness induced by allergic rhinitis. *J Immunol Res*. 2022;2022:4351345.
- 10.- Liu Z, Li M, Fang X et al. Identification of surrogate prognostic biomarkers for allergic asthma in nasal epithelial brushing samples by WGC-NA. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5137-5150.
- 11.- Wang H, Li XB, Chu XJ et al. Ambient air pollutants increase the risk of immunoglobulin E-mediated allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(33):49534-49552.
- 12.- Noutsios GT, Sharma S. Chronic rhinosinusitis in unified airway disease: surfactant proteins as mediators of respiratory immunity. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:220104.

- 13.- Paiva Ferreira LKD, Paiva Ferreira LAM, Monteiro TM et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105718.
- 14.- Ren J, Pang W, Lui Y et al. Impact of allergic rhinitis and asthma on covid-19 infection, hospitalization, and mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):124-133.
- 15.- Tiotiu A, Novakova P, Guillermo G et al. Management of adult asthma and chronic rhinitis as one airway disease. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(9):1135-1147.
- 16.- Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(3):187-190.
- 17.- Haccuria A, Van Muylem A, Malinowski A et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1701749.
- 18.- Kanemitsu Y, Suzuki M, Fukumitsu K et al. A novel pathophysiologic link between upper and lower airways in patients with chronic rhinosinusitis: Association of sputum periostin levels with upper airway inflammation and olfactory function. *World Allergy Organ J.* 2020;13(1):100094.
- 19.- Ridolo E, Incorvaia C, Pucciarini F et al. Current treatment strategies for seasonal allergic rhinitis: where are we heading? *Clin Mol Allergy.* 2022;20(1):9.
- 20.- Kuo CRW, Chan R, Lipworth B. Does unified allergic airway disease impact on lung function and type 2 biomarkers? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:75.
- 21.- Kicic A, de Jong E, Ling KM et al. Assessing the unified airway hypothesis in children via transcriptional profiling of the airway epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1562-1573.
- 22.- Linton S, Burrows AG, Hossenbaccus L, Ellis AK. Future of allergic rhinitis management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(2):183-190.
- 23.- Calzetta L, Matera MG, Facciolo F et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate synergistically interact in hyperresponsive medium bronchi and small airways. *Respir Res.* 2018;19(1):65.
- 24.- Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:45.
- 25.- Kim HJ, Kim JH, Ahan SA, Kim W. Compositional alterations of the nasal microbiome and *Staphylococcus aureus*-characterized dysbiosis in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2022;15(4):335-345.
- 26.- Bousquet J, Jutel M, Akdis CA et al. ARIA-EAACI statement on asthma and covid-19 (June 2, 2020). *Allergy.* 2021;76(3):689-697.
- 27.- Bousquet J, Akdis C, Jutel M et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in covid-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020;75(10):2440-2444.
- 28.- Bousquet J, Pfaar O, Togias A et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y asma


Felipe Zamarripa Dorsey,
Nereo Guillermo Salas Lozano

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que surge cuando el contenido gástrico refluye hacia el esófago, causando síntomas y/o complicaciones. La ERGE también puede definirse objetivamente por la presencia de lesiones esofágicas características visibles en un estudio endoscópico, o por exposición esofágica anormal al ácido demostrada en un estudio de medición de pH esofágico.¹

Los síntomas de la ERGE pueden dividirse en típicos y atípicos o extraesofágicos. Los síntomas típicos son pirosis y regurgitación, mientras que las manifestaciones extraesofágicas incluyen síntomas laríngeos y pulmonares como tos crónica, laringitis o fibrosis pulmonar.¹

El Consenso de Montreal dividió los síntomas extraesofágicos en: asociación establecida y asociación propuesta. Entre los síntomas incluidos en la asociación establecida se encuentran: síndrome de tos por reflujo, síndrome de laringitis por reflujo, síndrome de asma por reflujo y síndrome de erosiones dentales por reflujo.²



El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, asociada con hiperreactividad de la vía respiratoria y con obstrucción reversible al flujo de aire. Existen diversos síntomas que pueden superponerse al asma, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).³

Epidemiología

La prevalencia de asma en población general es de 10%, mientras que la de ERGE es de 20 a 40%. Existe una asociación entre ambas entidades; se calcula que entre 30 y 90% de los pacientes con asma también tienen reflujo gastroesofágico, mientras que la relación de los pacientes con ERGE que padecen asma es mucho menor. Existen también pacientes asmáticos con reflujo silencioso (ausencia de síntomas típicos), cuya prevalencia se calcula entre 9.6 y 62%.

Por último, se ha observado una relación entre la presencia de síntomas nocturnos con una mayor prevalencia de asma y síntomas respiratorios, comparado con aquellos pacientes sin síntomas nocturnos de reflujo.⁴

Fisiopatología

Existen dos teorías para explicar la relación entre el asma y el reflujo gastroesofágico. La teoría del reflujo señala que existen microaspiraciones de contenido gástrico a las vías respiratorias, dañando el epitelio respiratorio, liberando citocinas y generando inflamación crónica, lo que finalmente provoca hiperreactividad y obstrucción de las vías aéreas.

Por su parte, la teoría del reflejo establece que el origen embrionario común del árbol bronquial y del esófago, así como la inervación vagal que comparten, puede provocar broncoconstricción refleja cuando existe una estimulación del esófago con el contenido ácido del estómago.^{5,6}

El sobrepeso y la obesidad se consideran factores de riesgo para ambas patologías: el riesgo de presentar asma se eleva en 50%, y también se eleva el riesgo de presentar ERGE, debido a la presencia de alteraciones fisiológicas demostradas mediante manometría esofágica y al incremento en la aparición de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI).³

Relación asma-ERGE

La tos y el esfuerzo respiratorio pueden incrementar el reflujo de contenido gástrico al aumentar el gradiente de presión en el EEI. Los pacientes con asma presentan usualmente hiperinsuflación pulmonar, lo que desplaza el diafragma e incrementa el gradiente de presión entre el abdomen y el tórax, lo que puede provocar una herniación del EEI hacia el tórax, afectando su función de barrera.

Algunos de los medicamentos utilizados como tratamiento para el asma pueden promover el reflujo. Los broncodilatadores betaadrenérgicos y las metilxantinas han demostrado que disminuyen la

presión del EEI, lo que facilita el reflujo.⁷ Sin embargo, resulta difícil establecer una relación causal entre asma y reflujo, ya que tanto este puede provocar broncoespasmo como el asma y su tratamiento pueden causar reflujo.⁴

Tratamiento

Los cambios en el estilo de vida, como la pérdida de peso, cambios en la dieta y elevar la cabecera de la cama, pueden mejorar los síntomas de reflujo; esta mejoría puede ser benéfica para los síntomas bronquiales en los pacientes con asma.⁸

El tratamiento con antagonistas H₂ e inhibidores de la bomba de protones (IBP) han mostrado mejoría en la calidad de vida y en los síntomas nocturnos; sin embargo, sus efectos en los síntomas del asma son variados, ya que no han mostrado evitar las exacerbaciones ni mejorar la función pulmonar.⁹

La cirugía antirreflujo ha demostrado disminuir la exposición esofágica al ácido, lo que mejora los síntomas típicos de reflujo y disminuye el consumo de medicamentos para controlar el asma. Sin embargo, la utilidad de la cirugía antirreflujo para mejorar la función pulmonar no ha quedado del todo clara.¹⁰

No se recomienda dar tratamiento para ERGE a aquellos pacientes asmáticos con pobre control de síntomas.¹¹

Conclusiones

Debe considerarse una relación entre la ERGE y el asma, debido a la frecuencia de presentación de los síntomas para ambas patologías y a que comparten factores de riesgo, así como con otras enfermedades respiratorias. Sin embargo, cuando se sospeche esta relación debe demostrarse la existencia de ERGE con un estudio diagnóstico. Desafortunadamente, a pesar de que se establezca esta relación, el tratamiento para ERGE no ha demostrado un claro beneficio en los síntomas ni en la función pulmonar de los pacientes con asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27-56.
- 2.- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-1920.
- 3.- Paoletti G, Melone G, Ferri S et al. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):52-58.
- 4.- Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):176-191.
- 5.- Gupta S, Lodha R, Kabra SK. Asthma, GERD, and obesity: triangle of inflammation. *Indian J Pediatr.* 2018;85(10):887-892.
- 6.- Althoff MD, Ghincea A, Wood LG et al. Asthma and three colinear comorbidities: obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3877-3884.
- 7.- Ates F, Vaezi MF. Approach to the patient with presumed extraesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):415-431.
- 8.- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):965-971.



- 9.- Chan WW, Chiou E, Obstein KL et al. The efficacy of proton bomb inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2011;171(7):620-629.
- 10.- Pinter Carneiro da Silva A, Terçioti-Junior V, Lopes LR et al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(2):92-95.
- 11.- Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Sys Rev.* 2003;(2):CD001496.

Salud mental y asma


Eloisa Vargas Paredes,*
Mario César García Alanís,**
Miriam Guzmán Reséndiz***

Salud mental y asma*

Introducción

El asma es una enfermedad crónica que cursa con exacerbaciones ante diversos desencadenantes, entre los que pueden mencionarse sustancias químicas irritantes, cambios climáticos y exposición a alérgenos, pero también entran en juego desencadenantes de tipo emocional,¹ por lo que, al igual que sucede en otras enfermedades, es importante realizar una adecuada evaluación de los aspectos psicosociales de los pacientes con la finalidad de derivarlos oportunamente a los servicios de psicología y/o psiquiatría para un tratamiento multidisciplinario que mejore su calidad de vida. Es importante recordar que, como médicos, debemos realizar el abordaje biopsicosocial de los procesos salud-enfermedad, evitando reducir las enfermedades a los aspectos biológicos y tomando en cuenta el contexto personal de cada paciente para individualizar el tratamiento, en este caso, del asma.²

La importancia de los aspectos psicosociales radica en que estos pueden tener un impacto en la etiología de la enfermedad, fungiendo como posibles desencadenantes e influyendo en la evolución y el curso de la enfermedad, ya que aquellos pacientes que cursan con algún trastorno psiquiátrico, en particular ansiedad y depresión, tienden a visitar con mayor



frecuencia los servicios de urgencias.³ También existe impacto en cuanto al tratamiento en términos de costos, ya que los pacientes con asma y comorbilidades psiquiátricas consumen más medicamentos o presentan un pobre apego al tratamiento y dificultades con el seguimiento. Por otro lado, la existencia de un trastorno mental no diagnosticado puede condicionar o limitar las actividades de la vida diaria, e incluso acarrear un mal control del asma o un consumo innecesario y excesivo de broncodilatadores. Lo anterior da pie a hablar de una relación bidireccional entre el asma y algunos trastornos psiquiátricos, principalmente depresión, ansiedad y abuso de sustancias.⁴

Comorbilidad psiquiátrica en asma

La asociación entre asma y aspectos emocionales ha sido ampliamente estudiada. Ya en la antigua Grecia, Hipócrates de Cos (460-377 a.C.) afirmó que "los pacientes asmáticos debían procurar protegerse a sí mismos de su propia ira...". Otros autores le siguieron, refiriéndose a la relación entre lo psicológico y lo somático: en 1948 el asma fue descrita por Franz Alexander como uno de los siete trastornos psicósomáticos en los que el estrés emocional, así como las alteraciones en el sistema nervioso eran fundamentales para su etiología y, por lo tanto, el alivio de estas constituía el tratamiento principal. Más adelante fueron estudiándose otros factores, sin dejar de lado (incluso a la fecha) la estrecha relación que existe entre las alteraciones psiquiátricas y el asma.⁵

Algunos de los factores que pueden predisponer al paciente con asma a presentar ansiedad y/o depresión es el impacto negativo en su autoestima, sobre todo en los pacientes más jóvenes, al tener que limitar su participación en actividades físicas y sociales. Por otro lado, también se encuentra la constante preocupación percibida por los pacientes de presentar síntomas respiratorios o exacerbaciones en cualquier momento, el proceso de duelo ante el diagnóstico de la enfermedad y la incapacidad para adaptarse a ella y el ausentismo escolar/laboral. La depresión, a su vez, lleva a que algunos pacientes presenten un estilo de vida poco saludable, como el consumo de tabaco, empeorando la evolución de la patología respiratoria.⁵

La depresión es el padecimiento psiquiátrico más frecuentemente asociado con el asma. En un estudio de 2007 que incluyó 17 países, Scott y colaboradores⁶ encontraron una prevalencia de este trastorno psiquiátrico de 5 a 25% para pacientes con asma, mientras que el trastorno de ansiedad generalizado se reportó en 6.7%. Más recientemente, en 2018, Román observó que las mujeres con asma que presentaban depresión moderada tenían siete veces más probabilidades de controlar inadecuadamente el asma y de una peor calidad de vida con respecto a aquellas sin depresión.¹ En 2021, Rial y colaboradores presentaron un estudio multicéntrico en el que evaluaron las características clínicas de la población con asma en España, encontrando que los pacientes con asma severo tienen depresión y ansiedad en 17 y 39%, respectivamente. En contraste, pacientes con asma intermitente/leve presentaron depresión y ansiedad en 8 y 24%, respectivamente.⁷ Por su parte, Stubbs y colaboradores encontraron en la población con asma que 47% tenía síntomas de ansiedad y depresión; sin embargo, solamente 9% estaba con tratamiento ansiolítico y/o antidepresivo. Este subdiagnóstico también se encontró en otros estudios.⁸

Así como existen diversos estudios que han evaluado la asociación entre depresión y asma con resultados que fundamentan tal relación, en un metaanálisis con estudios prospectivos se encontró que, si bien la depresión incrementa el riesgo para presentar asma en la vida adulta, la relación no fue significativa; sin embargo, no se descarta el riesgo, aunque son necesarios más estudios para comprobar dichas asociaciones. Lo que sí está bien establecido es el impacto negativo con respecto a la calidad de vida de los pacientes con asma que cursan con síntomas de ansiedad y depresión, lo que, junto con otros factores agregados, puede derivar en un peor control de la enfermedad respiratoria.⁹

Algunas de las hipótesis que se han postulado para explicar la relación entre el asma y los trastornos psiquiátricos son:

a) El asma per se incrementa el riesgo para desarrollar ansiedad y depresión. De acuerdo con las teorías biológicas que respaldan esta hipótesis, existe una sensibilización de los circuitos neuronales que controlan la respuesta al miedo asociado con las experiencias repetidas de hipoxia e hipercapnia; por otro lado, la explicación cognitiva se refiere a que la experiencia de falta de aire y la percepción de muerte asociada, la necesidad de apoyo ventilatorio y otras experiencias de la enfermedad condicionan el desarrollo de distorsiones cognitivas, entre ellas pensamientos catastróficos que generan ansiedad.¹⁰

b) Otra explicación tiene que ver con la activación de la vía del estrés, mecanismo fisiopatológico común y bidireccional entre ambas patologías; los pacientes con asma han reportado mayores niveles de estrés y, con ello, una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que condiciona el incremento del cortisol y de citocinas proinflamatorias como IL-4, IL-6 y TNF, linfocitosis y activación de mastocitos con supresión de la respuesta inmune Th1.^{11,12}

c) Finalmente, existen factores farmacológicos. Entre los más utilizados para el tratamiento de los pacientes con asma destacan los corticosteroides, tanto inhalados como orales. Diversos estudios han avalado la asociación de su uso con manifestaciones psiquiátricas como ansiedad y depresión, además de alteraciones cognitivas, principalmente a nivel ejecutivo, lo que puede impactar negativamente en la funcionalidad del paciente con asma.¹³

Con respecto al tratamiento, las intervenciones por parte del equipo de salud mental se dirigen a proporcionar psicoeducación sobre la enfermedad, que permita a los pacientes mejorar su propia adaptación a esta y disminuir las consecuencias emocionales; en este sentido, la terapia cognitiva conductual parece tener resultados prometedores. En cuanto a los casos diagnosticados con comorbilidades psiquiátricas, la referencia oportuna al especialista para que otorgue el manejo apropiado mediante psicofármacos de tipo ansiolítico o antidepressivo tiene la finalidad de favorecer el control del asma e impactar positivamente en la calidad de vida del paciente.¹⁴

Tabaquismo y asma**

Fumar es un hábito peligroso para la salud, el cual se asocia con una elevada morbimortalidad.¹⁵ Diversos estudios con diferentes diseños metodológicos han identificado una asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de asma en población adulta.¹⁶ Resultados similares se han encontrado en sujetos expuestos a humo de segunda mano. También se han encontrado asociaciones entre el uso de cigarrillos electrónicos con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La exposición pasiva al tabaco en el útero (durante el primer trimestre) y/o a lo largo de los primeros años de vida se ha relacionado con el desarrollo de asma durante la infancia.¹⁷

La tasa de prevalencia de tabaquismo en pacientes con asma va de menos de 20% hasta más de 35%; prevalencias similares o incluso menores a lo reportado en población general.¹⁸ Los fumadores con asma de inicio tardío tienen un mayor riesgo de desarrollar obstrucción de las vías aéreas, si se compara con pacientes asmáticos que no fuman.¹⁹

La presencia de tabaquismo en pacientes con asma incrementa la morbimortalidad. Los fumadores activos con asma presentan aumento de eosinófilos en esputo, un pH reducido y metaplasia de células escamosas, se suprime la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), se altera el microbioma con mayor diversidad bacteriana y pueden desarrollar obstrucción persistente del flujo de aire; también pueden cursar con tos crónica y presencia elevada de flemas, además de que tienen un riesgo elevado de presentar mayor deterioro en la función pulmonar.¹⁸ Los fumadores activos con asma presentan una mayor carga de síntomas, tanto en intensidad como en frecuencia,



así como un mayor número de exacerbaciones graves.²⁰ Adicionalmente, este tipo de pacientes tiene un mayor índice de ausentismo laboral o escolar, mayor uso de medicación de rescate, mayor uso de sistemas de salud (más visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y citas médicas), además de una mayor comorbilidad respiratoria y sistémica (rinitis, enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes mellitus, hiperplasia prostática y osteoporosis) y una menor calidad de vida, comparado con aquellos pacientes asmáticos que no fuman.¹⁶ La exposición al humo de segunda mano también se asocia con un mal pronóstico en pacientes asmáticos: presentan síntomas más graves, un mayor número de exacerbaciones y una menor calidad de vida.

Los pacientes con asma y que fuman presentan un menor apego a los diferentes tratamientos prescritos, además de que el tabaco interfiere con la eficacia de ciertos fármacos, entre ellos los corticosteroides inhalados (al presentar una menor respuesta o requerir mayores dosis) y orales (disminuye su efectividad), así como de la azitromicina, por lo que el asma en este tipo de pacientes suele ser más grave y de control más difícil.

Una gran proporción de fumadores intenta suspender el consumo; sin embargo, pocos logran mantener la abstinencia: uno de cada cuatro pacientes con asma continúa fumando.¹⁸ La consejería, entendida como la orientación y el apoyo para dejar de fumar, se considera una intervención de primera línea y su uso sistemático se propone en todo fumador. Debe ofrecerse tratamiento farmacológico a los fumadores motivados que no mejoren con terapia no farmacológica, en quienes exista comorbilidad psiquiátrica como depresión o cuando la dependencia a la nicotina sea grave. No deberá usarse cuando la medicación esté contraindicada o en poblaciones especiales en las que los datos científicos de la eficacia sean insuficientes. Entre los diversos medicamentos autorizados por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del tabaquismo destacan el bupropión SR, los chicles, parches, inhalador y spray de nicotina o la vareniclina.²¹ No existen lineamientos recomendados para la selección de medicamentos de primera línea en pacientes con asma, por lo que el plan de tratamiento deberá ser individualizado: se recomienda utilizar un enfoque centrado en el paciente y el uso combinado de estrategias.

Consumo de marihuana y asma

En años pasados se utilizó la marihuana para tratar el asma por su efecto broncodilatador; sin embargo, investigaciones recientes sugieren una asociación entre fumar marihuana y la aparición de síntomas respiratorios y exacerbación del asma. Diversos estudios han planteado la preocupación sobre el riesgo de asma en fumadores de marihuana, pero los resultados son inconsistentes. Fumar esta droga regularmente puede provocar lesiones extensas en las vías respiratorias, hiperplasia de células basales y caliciformes, metaplasia escamosa y edema e infiltración de la mucosa, así como alteraciones en la función de los macrófagos alveolares, lo que puede predisponer a infecciones pulmonares.²² Fumar marihuana también se asocia con la presencia de diferentes síntomas respiratorios como tos, producción de esputo, sibilancias, dificultad para respirar y deterioro de la función respiratoria.²³

En otras investigaciones se ha sugerido que las personas que fuman marihuana se exponen de tres a cinco veces más a monóxido de carbono y depósitos de alquitrán que los fumadores de tabaco, lo que eleva aún más el riesgo de obstrucción del flujo respiratorio en los fumadores de marihuana; lo cual también es considerado como un riesgo elevado para presentar asma.²⁴

Taylor y colaboradores²⁵ evaluaron en 943 adultos jóvenes de 21 años la relación entre la dependencia al cannabis, los síntomas respiratorios y la función pulmonar, identificando una prevalencia de dependencia a cannabis y fumadores de tabaco de 9.7 y 28.1%, respectivamente. Los síntomas respiratorios asociados con la dependencia al cannabis fueron sibilancias, dificultad para respirar inducida por ejercicio, despertares nocturnos con opresión en el pecho y producción de esputo temprano por la mañana (resultados ajustados

al consumo de tabaco). Por otro lado, se ha identificado una asociación entre fumar marihuana y una mayor prescripción de medicamentos para el asma, sobre todo corticosteroides inhalados y β_2 adrenérgicos en los últimos 12 meses (OR= 1.71; IC 95%: 1.06-2.77; $p=0.028$) comparado con no fumadores de marihuana (resultados ajustados al tabaquismo).

Consumo de cocaína, heroína y asma

El uso de crack de cocaína puede conducir a una gran variedad de complicaciones pulmonares agudas que incluyen broncoespasmo, exacerbaciones graves del asma y síndrome de lesión pulmonar aguda, asociadas con un amplio espectro de cambios histopatológicos ("pulmón de crack"). Son limitados los estudios que han evaluado la asociación entre el consumo de cocaína y el asma. Se ha relacionado el consumo de cocaína inhalada con dificultad en el control del asma, mayor número de exacerbaciones, más ingresos hospitalarios, estancias hospitalarias más prolongadas, más visitas al servicio de urgencias y a la unidad de cuidados intensivos (UCI) e, incluso, necesidad de intubación orotraqueal comparado con los no consumidores.^{23,26}


Krantz y colaboradores evaluaron el efecto que tiene la heroína inhalada en la exacerbación del asma en pacientes ingresados a UCI; en una serie de casos ($n=23$) identificaron que 56% presentó exacerbación del asma posterior a la inhalación de heroína.²⁷ En otro estudio de casos y controles (asma, $n=84$; controles $n=42$) que incluía en su mayoría hombres de entre 19 y 29 años, de raza afroamericana, quienes habían ingresado a UCI por status asthmaticus, se encontró que 41.3% de los pacientes con asma inhalaba heroína, en comparación con 12.5% ($p=0.006$) del grupo control.²³ En un estudio más, la inhalación de heroína se asoció con exacerbación del asma y necesidad de intubación orotraqueal (17 vs. 2.3%, $p=0.0036$), comparado con los no consumidores.²⁸ En este sentido, se ha determinado que la inhalación de heroína incrementa el riesgo de presentar exacerbaciones de asma (OR=7.0; IC 95%: 4.7-70.4, $p<0.01$).²⁹

Comorbilidad psiquiátrica y asma en niños, niñas y adolescentes***

Dentro de la población de pacientes con asma, existe un grupo etario en el que es importante detenernos para revisar sus características específicas con respecto a la comorbilidad psiquiátrica: el grupo de niños, niñas y adolescentes (NNA). Con base en diversos estudios, los trastornos más frecuentemente reportados son los internalizados, entendidos estos como aquellos padecimientos de índole emocional que inician, se desarrollan y se mantienen en el mundo interno del paciente. A este tipo de enfermedades pertenecen los trastornos ansiosos, depresivos y de somatización.

En el grupo de NNA con asma, los trastornos de ansiedad son los más prevalentes, observándose una variación importante en las cifras encontradas, ya que dependen de las características del estudio, de los instrumentos utilizados para determinar la presencia de síntomas ansiosos o para establecer los diagnósticos específicos de algún trastorno de ansiedad; no obstante, las cifras oscilan entre 16.5 y 57.5%.³⁰

La relación entre asma y ansiedad en NNA tiene un componente bidireccional: por un lado, la presencia de síntomas respiratorios, como dificultad para respirar y tos, favorece los miedos y las preocupaciones, que pueden volverse intensas, persistentes, excesivas, con tendencia catastrófica y pueden llegar a propiciar la aparición de trastornos de ansiedad, como crisis de pánico o ansiedad de separación; por otro lado, la manifestación de síntomas ansiosos son un factor generador de distorsión en la percepción de síntomas respiratorios, encontrándose una mayor predisposición a intensificarlos y a dificultar su control.³¹



También se ha reportado una mayor prevalencia de síntomas depresivos, ideación e intentos suicidas en adolescentes con asma en comparación con adolescentes sanos, por lo que se ha llegado a considerar que la presencia de asma es, por sí misma, un factor de riesgo para la aparición de esta sintomatología.^{31,32} Cabe mencionar que la presencia de síntomas ansiosos-depresivos, ideación e intentos suicidas muestran mayor prevalencia conforme es más severa el asma.³³

Con respecto a los padecimientos externalizados, llamados así porque alteran continuamente el ambiente familiar, escolar y social, destaca el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Resulta interesante cómo este trastorno comienza a aparecer con mayor frecuencia en esta población; aunque, como ya se dijo, algunas investigaciones han señalado a la ansiedad como la comorbilidad psiquiátrica más prevalente en NNA con asma; sin embargo, otros estudios han encontrado que la comorbilidad psiquiátrica más frecuente es el TDAH. De cualquier forma, el TDAH también influye negativamente en el control del asma y en la calidad de vida de esta población.³⁴

Otras alteraciones encontradas son las del sueño, lo cual puede explicarse por la presencia de síntomas respiratorios que interrumpen la continuidad y la calidad del sueño; así como una mayor predisposición a consumir alcohol y tabaco, como ya se mencionó antes.^{31,35}

Es importante señalar que la salud mental no sólo se ve afectada en NNA, hay evidencia de una alta prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en los padres y cuidadores, observándose como resultado un impacto nocivo en la evolución de la enfermedad y en la calidad de vida tanto del paciente, como de quienes lo rodean, de ahí que la psicoeducación no debe reducirse al paciente, sino que debe abarcar a sus familiares ya que son en quienes recaerá el apego al tratamiento de sus hijos siendo importante que los padres o cuidadores del menor de edad con asma entiendan la importancia de una adecuada supervisión respecto a la toma de medicamentos que tiene un impacto vital en la evolución de la enfermedad del NNA.^{4,30}



Conclusiones

De acuerdo con lo ya mencionado, llevar a cabo un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado de las patologías psiquiátricas en el paciente con asma, ya sea que se trate de niños, niñas, adolescentes o adultos, podría, en términos generales, reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida, lo que supondría una clara repercusión positiva sobre el curso de la propia enfermedad.

La importancia de una minuciosa valoración con un adecuado uso de la historia clínica por parte del equipo de Psiquiatría y Salud Mental en pacientes asmáticos radica en que existe el riesgo de confundir y malinterpretar los síntomas asmáticos como psicológicos y viceversa, lo que puede retrasar un adecuado acompañamiento y un tratamiento específico por parte del especialista en salud mental, lo que impactaría negativamente en la funcionalidad del paciente y, dependiendo del rol que cumpla dentro de su familia, verse alterada la dinámica familiar.⁵

De la misma forma en que en otras especialidades, resulta de gran relevancia un manejo conjunto que favorezca la comunicación asertiva al interior del equipo médico y con el paciente y sus familiares para lograr un impacto positivo en la comprensión y control de la enfermedad.

Es indispensable hacer hincapié en la importancia de evaluar y atender el asma dentro del contexto personal de cada persona, ya que la misma enfermedad puede expresarse e impactar de forma distinta dependiendo del contexto psicológico, social, económico y cultural que rodea a cada paciente, recordando el imperativo ético de médicos generales y especialistas de practicar una medicina centrada en el paciente.

Fuentes consultadas

- 1.- Roman-Lay A. Asma y salud mental en mujeres: estudio en centros de atención primaria. *Rev Med Chile*. 2018;146(3):323-330.
- 2.- Fava GA, Sonino N. Psychosomatic medicine: emerging trends and perspectives. *Psychother Psychosom*. 2000;69(4):184-197.
- 3.- Di Tullio F, Pascua J, Glenda E et al. Asma grave y de difícil control. *RAMR*. 2022;22(1):17-23.
- 4.- Doru H, Sürer-Adanir A, Özatalay E. Psychopathology, health-related quality-of-life and parental attitudes in pediatric asthma. *J Asthma*. 2019;56(11):1204-1211.
- 5.- Sanz Cabrera A, Márquez Pérez FL, Hernández Borge J. Relación entre ansiedad y depresión en pacientes con asma bronquial. *Med Resp*. 2016;9(3):61-70.
- 6.- Scott KM, Von Korff M, Ormel J et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):123-133.
- 7.- Rial MJ, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E et al. Clinical and inflammatory characteristics of patients with asthma in the Spanish MEGA project cohort. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(1):e12001.
- 8.- Stubbs MA, Clark VL, Gibson PG et al. Associations of symptoms of anxiety and depression with health-status, asthma control, dyspnoea, dysfunction breathing, and obesity in people with severe asthma. *Respir Res*. 2022;23(1):341.
- 9.- Dafaue L, Romero D, Carpio C et al. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol*. 2021;9(1):3.
- 10.- Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021;51(1):11-20.
- 11.- González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villarreal B, Monge-Ortega OP. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):19.
- 12.- Fong WCG, Rafiq I, Harvey M et al. The detrimental clinical association of anxiety and depression with difficult asthma outcomes. *J Pers Med*. 2022;12(5):686.
- 13.- Savas M, Vinkers CH, Rosmalen JGM et al. Systemic and local corticosteroid use is associated with reduced executive cognition, and mood and anxiety disorders. *Neuroendocrinology*. 2020;110(3-4):282-291.
- 14.- Lugo González IV, Pérez Bautista YY. Intervención cognitivo-conductual para disminuir depresión y ansiedad en una persona con asma: estudio de caso. *RDIPyCS*. 2021;7(2):364-382.
- 15.- Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest*. 2016;150(1):164-179.
- 16.- Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and tobacco smoking. *J Pers Med*. 2022;12(8):1231.
- 17.- Silvestri M, Franchi S, Pistorio A et al. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):353-362.
- 18.- Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(2):175-183.
- 19.- Bakakos P, Kostikas K, Loukides S. Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(1):53-58.
- 20.- Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D et al. Impact of air pollution on asthma outcomes. *Int J Environ Public Health*. 2020;17(17):6212.
- 21.- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(3):265-279.
- 22.- Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. [Asthma and cannabis, cocaine, or heroin use]. *Rev Mal Respir*. 2020;37(7):572-589.
- 23.- Self TH, Shah SP, March KL, Sands CW. Asthma associated with the use of cocaine, heroin, and marijuana: a review of the evidence. *J Asthma*. 2017;54(7):714-722.
- 24.- Chatkin JM, Zani-Silva L, Ferreira I, Zamel N. Cannabis-associated asthma and allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):196-206.
- 25.- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE et al. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 2000;95(11):1669-1677.
- 26.- Underner m, Perriot J, Peiffer G, Jaafari N. [Asthma and cocaine use]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(5):610-624.
- 27.- Krantz AJ, Hershov RC, Prachand N et al. Heroin insufflation as a trigger for patients with life-threatening asthma. *Chest*. 2003;123(2):510-507.
- 28.- Levine M, Iliescu ME, Margellos-Anast H et al. The effects of cocaine and heroin use on intubation rates and hospital utilization in patients with acute asthma exacerbations. *Chest*. 2005;128(4):1951-1957.
- 29.- Choi H, Krantz A, Smith J, Trick W. Medical diagnoses associated with substance dependence among inpatients at a large urban hospital. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131324.
- 30.- Licari A, Ciprandi R, Marseglia G et al. Anxiety and depression in adolescents with severe asthma and in their parents: preliminary results after 1 year of treatment. *Behav Sci (Basel)*. 2019;9(7):78.
- 31.- Kyung Y, Han YJ, Lee JS et al. Evaluation of changing trend in depression, suicidal ideation, and suicide attempts among adolescents with asthma and identification of associated factors: 11-year national data analysis in 788,411 participants. *J Asthma*. 2021;58(7):921-931.
- 32.- Hoffman KW, Visoki E, Argabright ST et al. Association between asthma and suicidality in 9-12-year-old youths. *Brain Sci*. 2022;12:1602.
- 33.- Protsiuk TL, Yablon OS, Protsiuk LO et al. Features of clinical manifestations of disease and psychological status of adolescents with bronchial asthma of various levels of control and the influence of risk factors. *Wiad lek*. 2019;72(5cz1):795-801.
- 34.- Kaas TH, Vinding RK, Stokholm J et al. Association between childhood asthma and attention deficit hyperactivity or autism spectrum disorders: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(2):228-252.
- 35.- Reiter J, Ramagopal M, Gileles-Hillel A, Forno E. Sleep disorders in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(8):1851-1859.

Psiconeuroinmunoendocrinología en asma

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda,
Sergio Antonio Estrada Parra,
Azucena Rodríguez Flores

Introducción

Los avances en las diferentes áreas de las ciencias son continuos y complejos; ahora los distintos padecimientos son considerados como sistemas fisiológicos dinámicos y complicados que se mueven continuamente en relación con la salud y la enfermedad.

Alrededor de 1975, el psiquiatra Robert Ader, de la Universidad de Rochester, nombró "psiconeuroinmunoología" a un nuevo campo de estudio; paralelamente, el también psiquiatra Carl Solomon, de la Universidad de Stanford, estableció la "psicoimmunología", disciplinas que posteriormente fueron unificadas en la "psicoimmunoneuroendocrinología" o "psiconeuroinmunoendocrinología" (PNIE), como se le conoce hoy en día. De acuerdo con Bonet,¹ la PNIE propone que el cuerpo funciona como una matriz de interacción entre los sistemas nervioso, endócrino, inmune y los pensamientos formando una red funcional al servicio de la adaptación y la supervivencia.

La PNIE se fundamenta en cinco puntos epistemológicos que permiten entender su surgimiento, desarrollo y función:

- 1.- La Teoría de los Sistemas. En 1928 Ludwig von Bertalanffy propuso que el mundo actual se encuentra interconectado a diferentes niveles, conformando un todo que interactúa con otros sistemas abiertos.

2.- La Teoría de la Complejidad. Edgar Morín, fundador del pensamiento complejo, propone la integración de las diferentes dimensiones: biología, ambiente, política, ética, etcétera.

3.- La Teoría del Caos. Con apoyo en la Teoría del Caos, que postula que del desorden surgirá un universo nuevo, Ilya Prigogine, premio Nobel de Química 1977, propone sistemas dinámicos, no lineales; sistemas abiertos como estructuras disipativas.

4.- La Teoría del Estrés. Propuesta por Hans Selye en 1936, en ella se registran las interacciones entre psicología, neurología, inmunología y endocrinología en respuesta al estrés.

Sistemas de alostasis. Son respuestas fisiológicas ante los desajustes metabólicos para mantener la homeostasis, en donde la plasticidad neurológica e inmunológica tienen un papel importante y están en constante estudio.

La metaplasticidad de los sistemas que conforman la PNIE y la intermodulación otorgan el fundamento al desarrollo de las estrategias terapéuticas para modificar los circuitos negativos y habilitar nuevas respuestas saludables.²

El objetivo de este capítulo es revisar, desde el punto de vista de la PNIE, al asma bronquial extrínseca, para ejemplificar el entrelazamiento de las áreas que conforman la PNIE, la etiología multifactorial y los mecanismos fisiológicos que participan en la enfermedad haciendo necesaria una estrategia multidimensional para la atención de los pacientes.

Psicología y neurología del asma

El sistema límbico, conformado por diversas estructuras del encéfalo, se encarga de procesar aspectos emocionales y del comportamiento, además de compartir funciones con el sistema nervioso central (SNC) como la formación de memoria a largo plazo. El conocimiento del funcionamiento y de la interacción de estas áreas cerebrales ha avanzado mucho desde la invención de estudios de imagen como la resonancia magnética funcional, capaz de medir las respuestas cerebrales hacia diferentes estímulos. Un grupo pionero en estos avances es el del doctor Richard Davison, de la Universidad de Wisconsin-Madison. Estudió el papel que desempeñan la ínsula y la corteza del cíngulo anterior (parte del sistema límbico) con el dolor somatosensorial y la exclusión social de las personas y demostró que las mismas regiones participan en la relación funcional entre el asma y los estímulos emocionales con el papel del SNC en los procesos de regulación de la respuesta inflamatoria. Actualmente se acepta que la cognición, la emoción y el SNC (ínsula y corteza de cíngulo) forman un eje (una red autonómica). Sin embargo, la relación de estas estructuras y las funciones de ese eje continúa en estudio.³

Para comprender los procesos de salud y enfermedad, la PNIE propone como guía los siguientes postulados: multifactorialidad, multidimensionalidad biológica, cognitiva, psicoemocional, socioecológica, espiritual, convergencia temporal (pasado, presente, futuro), metaplasticidad (epigenética, neuro y PNIE plasticidad).²

Desde el punto de vista de la PNIE, las alteraciones respiratorias se deben a necesidades psicofísicas insatisfechas; aunque los factores que las inician sean los alérgenos, también participan los de índole multifactorial y multidimensional, además de la convergencia de experiencias personales.² El asma, entonces, es la respuesta hacia sustancias denominadas alérgenos, que son consideradas inocuas para la mayoría de la población, pero que el organismo con predisposición atómica responde con una respuesta inmune de tipo alérgica exagerada.

El estrés psicológico-emocional y las memorias psicofísicas por experiencias anteriores son capaces de disparar respuestas alérgicas de estrés al activar el eje cortico-límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal

(H-H-A), al sistema nervioso simpático (SNS) y al sistema endócrino, iniciándose la síntesis de cortisol y catecolaminas, respectivamente, que alteran la respuesta inmune, la fisiología intestinal, incluyendo al microbiota del intestino, y probablemente la del pulmón.⁴ A este estado predisponente de respuesta se le denomina metaplasticidad.

Así como el sistema límbico (en especial la amígdala y el hipocampo) apareció en etapas tempranas evolutivas, el estrés es una respuesta primitiva y presente en todos nosotros, una respuesta de sobrevivencia ante estímulos que se perciben como potencialmente dañinos,⁵ probablemente una respuesta similar se genere en relación con la respuesta alérgica asmática ante estímulos considerados por la mayoría como no dañinos. El estrés psicológico también genera respuestas inflamatorias que pueden generar respuestas autoinmunes en diferentes órganos,⁶ como intestino y cerebro. Para cada individuo, los disparadores de la respuesta alérgica son personales, cuando esas respuestas son repetitivas, se van generando circuitos asociativos que desencadenan la respuesta, sin que el individuo se dé cuenta de su participación, pero pueden alterar el entorno del enfermo.²

En los aspectos clínicos se incluye la intervención psicológica y médica; es decir, se aplica un abordaje multidimensional de la medicina. La biopsicoeducación es una parte importante de la medicina PNIE, ya que el consultante debe hacerse consciente de los multisistemas que conforman la biología de su cuerpo y las intermodulaciones de la red, por lo que es necesario proporcionarles la información fidedigna acerca de la etiopatogenia de su enfermedad y de los aspectos biopsicoemocionales, así como su participación en recuperar la salud y la formación de una alianza entre el paciente y su médico.²


Neurología

En el siglo pasado, el doctor Walter Cannon impulsó la neurología al incorporar el concepto de homeostasis como el equilibrio entre los sistemas biológicos cerrados y colocando al sistema nervioso autónomo (SNA) en la respuesta de lucha-huida atribuyéndole de manera directa su participación en el asma, debido al efecto broncoconstrictor del sistema nervioso parasimpático (SNP) y broncodilatador del SNS. En la actualidad se toman en cuenta las interacciones entre ambos sistemas trabajando en un equilibrio dinámico, como una balanza, compensando uno el efecto del otro. En este equilibrio también participan otros factores, entre ellos los estímulos psicológicos, psicosociales, la información genética y la epigenética, el estrés y, de forma importante, el efecto que tiene el medio ambiente.⁵

El SNS participa con los receptores β -2 adrenérgicos relajando el músculo liso bronquial, pero son contrarregulados por los receptores α -1 adrenérgicos que inciden en terminales colinérgicas y adrenérgicas, para finalmente producir broncoespasmo; esta respuesta es compensatoria y se adapta a las demandas del medio ambiente.

Del otro lado de la balanza está el SNP, que produce broncoconstricción mediante la estimulación de los receptores muscarínicos tipo 3. La disminución del calibre de los bronquios corresponde a mecanismos de supervivencia, porque de esa forma se conserva la temperatura, los niveles adecuados de dióxido de carbono (CO_2), se regula el pH y evita la inhalación de sustancias tóxicas; en el asma el alérgeno, los estímulos emocionales, el estrés o la depresión pueden inducir disminución del calibre de los bronquios, como respuesta hacia un estímulo tóxico para el individuo.⁵

La respuesta del broncoespasmo es muy compleja. La forma de evaluar la activación de las células bronquiales es midiendo los niveles de GMPc y AMPc en la broncoconstricción y la broncodilatación, respectivamente. Estos estudios han ayudado a la utilización de fármacos anti-colinérgicos y β -2 adrenérgicos. El sistema adrenérgico modula la actividad colinérgica,



controlando la liberación de acetil colina y evitando el broncoespasmo. Otros transmisores como las neuronas posganglionares simpáticas que participan en la respuesta son el neuropéptido Y (NPY), dinorfinas, somatostatinas y encefalinas.

El estrés emocional altera la balanza SNS/SNP para luchar, huir o pasmarse, en este último caso el tono vagal aumenta, disminuye el metabolismo cardiovascular (frecuencia cardiaca y presión arterial), el calibre bronquial y el aporte de oxígeno, con actividades inmunosupresoras y proinflamatorias, conduciendo a los pacientes a una crisis asmática.⁵

El sistema no adrenérgico, no colinérgico (NANC) es un sistema paralelo al SNS/SNP formado por las fibras C, un conjunto de fibras sensoriales profundas, no mielinizadas que se comunican mediante neuropéptidos como la sustancia P y la neurocinina; se les considera el puente entre el SNC y el sistema inmunológico (SI) al desencadenar procesos inflamatorios. Entre los neuropéptidos broncodilatadores se encuentran el péptido intestinal vasoactivo, la somatostatina, el NPY y dentro de los broncoconstrictores se encuentran la sustancia P, el péptido de la calcitonina y las taquicinas.

Aspectos psiquiátricos

En los pacientes con asma, la ansiedad y la depresión incrementan el tono parasimpático en situaciones estresantes, presentándose la broncoconstricción. Se ha propuesto que los estímulos de estrés psicológico, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, se deben al grado de respuesta de la ínsula en comunicación con el pulmón en la inflamación.

En un metaanálisis con 106,813 personas con asma, 95% presentó síntomas o trastorno de ansiedad; la coexistencia de ambas entidades es muy frecuente. Es importante determinar los estados de comorbilidad para resolver, primero, la ansiedad y, después, el asma, para así mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁷ En un metaanálisis de 2,631 estudios con mujeres alérgicas (asma, rinitis y dermatitis atópica) en el que se buscaba la asociación entre la respuesta alérgica y los trastornos afectivos (ansiedad y depresión), se encontró una correlación positiva entre ambas patologías.⁸

Inmunología

La respuesta inmunológica (RI) es una respuesta de adaptación para sobrevivir en el medio ambiente, que ha ido evolucionando y refinándose. Inicia con una respuesta inmune innata de respuesta rápida, para luego activarse de forma específica ante estímulos antigénicos y dar lugar a una RI adaptativa.

En 1975, Gell y Coombs clasificaron las alergias (consideradas respuestas de hipersensibilidad, es decir, respuestas inmunes exageradas que causan daño) en cuatro tipos de respuestas: (1) anafiláctica o alergia inmediata, (2) citotóxica, (3) complejos inmunes y (4) tardía o celular. La respuesta anafiláctica es muy compleja, los individuos atópicos con susceptibilidad genética a este tipo de respuestas generan anticuerpos IgE (respuesta humoral por inmunoglobulina E) y linfocitos T cooperadores 2 (Th2) (respuesta celular con citocinas interleucinas [IL] -4, -5 y -13), en la que también participan los linfocitos Th17, Th9, Tfh, y los linfocitos T reguladores (Treg).⁹

Los mediadores solubles involucrados en la respuesta están dirigidos hacia sustancias presentes en el medio ambiente, conocidas como alérgenos, entre ellos los componentes químicos de los pólenes, el polvo

doméstico y los ácaros, la caspa o el pelo de los animales, ciertos alimentos y fármacos. En la RI humoral, el reconocimiento entre los anticuerpos IgE con su alérgeno específico ocurre sobre las membranas de mastocitos, basófilos y eosinófilos, debido a que estas células presentan receptores de alta afinidad para la IgE (Fcε R1, receptor ε1 de alta afinidad) y, como consecuencia de este reconocimiento, se induce una serie de señales y cambios bioquímicos al interior de las células que producen la degranulación de mediadores químicos preformados (histamina, heparina, quimasa, tripsina, carboxipeptidasa, factor activador de plaquetas [PAF]), mediadores de nueva síntesis (leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral alfa [TNFα]), serotonina y respuestas celulares (IL-4, IL-5 e IL-13), entre otras sustancias, que son las responsables de los cambios vasculares y celulares que producen las manifestaciones clínicas en los pacientes alérgicos inmediatamente después del contacto con el alérgeno. La histamina es la responsable de la mayoría de los síntomas tempranos de la respuesta alérgica y, como muchas otras aminas, también es considerada un neurotransmisor.

Dependiendo del sitio de reacción entre el alérgeno y el anticuerpo, se manifestará cada alergia: en la mucosa nasal sería la rinitis alérgica, si ocurre en el tracto respiratorio inferior (bronquios y bronquiolos) se manifestará el asma bronquial extrínseca o alérgica, en la piel se desarrollará dermatitis atópica. Una característica de los pacientes atópicos es que presentan concentraciones elevadas de IgE total circulante, eosinofilia y reactividad específica a alérgenos en las pruebas cutáneas.⁹


A lo largo de muchos años se aceptó que la respuesta inmune celular se manifestaba por la relación de los linfocitos T cooperadores (Th) Th1/Th2 propuesta por Mosmann y Coffman y su perfil de síntesis de citocinas fueron característicos y mutuamente excluyentes. En el asma, los linfocitos Th2 han sido las principales células efectoras; sin embargo, también participan los linfocitos Th1 y Th17 en el curso de la enfermedad.¹⁰ Las diferencias entre unos y otros son las moléculas de transducción y la síntesis de citocinas que son características de cada una. Los linfocitos Th1 sintetizan: al interferón gamma (IFNγ) y la IL-12 que cuando se activa, manda una señal para el activador de transducción 4 (STAT 4), el que a su vez activa al factor transducción Tbet y este a los linfocitos Th1. Los linfocitos Th2 sintetizan: IL-5, IL13, pero es la IL-4 que promueve la activación de STAT 6, el que induce la activación del factor de transducción GATA 3 y este a los linfocitos Th2.¹¹

Los diferentes fenotipos celulares van activándose conforme ocurre la respuesta alérgica, participando de la siguiente forma: los antígenos llegan a un individuo después del nacimiento e inducen desde el epitelio la síntesis de IL-33, IL-25 y linfopoyetina estromal tímica (TLSP), estas activan a las células dendríticas que, a su vez, activan al sistema inmune innato, las células linfoides innatas 2 (ILC2), al ser estimulados con la IL-33 y en presencia de basófilos, puede inclinar la respuesta hacia Th2. La IL-33 inhibe la expresión de la IL-12 y, por ende, de Th1. Desde el primer día de vida, la triada IL-33-ILC2-IL-13 da forma a la homeostasis inmune del pulmón¹¹ y, conforme transcurre el tiempo, la respuesta Th2 queda establecida. La principal fuente de IL-13 son los linfocitos Th2/ILC2.

Los estímulos antigénicos en la niñez, si son muchos, protegerán de respuestas Th2 (Teoría de la Limpieza), así este mecanismo dirigirá la respuesta hacia Th1. Otro mecanismo de regulación es la inducción de linfocitos Treg por los antígenos del medio ambiente.

Al investigar la regulación de la respuesta Th2 y de las células dendríticas en el ganglio linfático, se descubrieron los Thf2 (foliculares), con alta producción de citocinas, y los linfocitos B (productores de IgE), que ayudan a los Tfh2 a elaborar una respuesta conjunta y eficiente.¹⁰ La activación de los Tfh2 iniciaría con la unión a células dendríticas presentadoras de alérgenos para expresar su receptor de células T (TRC) con alta señal, y pueden diferenciarse en células T_{eff} que viajan al pulmón, en donde perfeccionarán su función.^{10,11}

Por otro lado, los Th2 con receptor de baja afinidad que se quedaron en el folículo, migran al borde del ganglio en la región de linfos T-B y se identifican como linfocitos Thf2 y su



factor de transcripción es el Bcl-6. La IL-4 participa en la formación de Thf2 y en la síntesis de IgE. También se ha descrito otra estirpe: los linfocitos Tfh13, indispensables en la síntesis de IgE de alta afinidad.¹¹ La interacción de Th2 y Thf2 regulan la respuesta inmune humoral y celular en el asma.

Otro aspecto importante es la generación de linfocitos Th2 de memoria (Th2m). Estas células poseen marcadores especiales que les dan capacidad de memoria en respuesta a una variedad de alérgenos, además de participar en la activación de los linfocitos B y en la síntesis de IgE específica, activan y reclutan eosinófilos y mastocitos. En la activación de Th2m participan la IL-33 y las células Th2 en la síntesis de IL-5 y la IL-2 en la migración al pulmón.¹² La participación de los linfocitos Th9-9 e IL-9 en el asma no es clara, pero se sabe que intervienen en la remodelación de las vías aéreas, en la sobrevivencia de los mastocitos y en la metaplasia de las células de la mucosa.

Los linfocitos Th17 son otra estirpe de linfocitos T cooperadores, descritos a principios del siglo XXI, que expresan el factor de transducción ácido retinoico- relacionado con el receptor γ huérfano (ROR γ t). Las citocinas que participan en su activación a partir de los linfocitos T virgen o "naive" son IL-6 y TGF β , que sintetizan IL-17A e IL-21. Es en la etapa autoinmune de diferentes enfermedades en donde se ha identificado la participación de los Th17.¹³

En el asma, con la presencia de Th17 empieza a trazarse una respuesta celular más compleja que se llevaría a cabo en diferentes órganos linfoides, y en el pulmón se ha descrito que tiene un microambiente que favorece la diferenciación a Th17. Los productos de la contaminación ambiental promueven la presencia de Th17 y agravan los síntomas del asma. Las infecciones virales por los rinovirus y el virus sincitial respiratorio también complican la enfermedad, dificultando su tratamiento, porque se disminuye la respuesta de linfocitos Th1 con la síntesis de interferones que ayudarían a resolver la respuesta hacia los virus. Existe una interrelación entre linfocitos Th1, Th2 y Th-17 en la patogenia del asma, cuya complejidad y heterogeneidad no permite dilucidar la participación de cada uno.

Por su parte, los Treg ajustan la respuesta de cada uno de los fenotipos Th1, -2 y -17 y para cada fenotipo es necesaria la intervención de factores de transducción y de citocinas específicas. Así, el factor Foxp3 es indispensable para la activación de todas las reguladoras; además, para Th1 se requiere del IFN γ y el factor de transcripción T-bet; para los Th2 de IL-4 y GATA 3; para Tfh de IL-6 y Bcl6, para Th17 la IL-6 y ROR γ t, cada linfocito Treg desempeñaría funciones en inflamación, por ejemplo en asma las células Th2 serían reguladas por su Th2reg, (inducidas por la IL-4 y GATA3 \pm Th2reg) funcionando como inmunomoduladores, por lo que las funciones de Th2 y su Th2reg supresora no son opuestas, tienen mecanismos subyacentes comunes.¹⁴

Endocrinología

La participación de diferentes hormonas tiene un efecto regulador importante en los sistemas que forman la PNIE. Desde el eje H-H-A, la repuesta al estrés o cualquier otro estímulo puede activar una respuesta asmática. La respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal femenino favorece la respuesta inflamatoria, mientras que el eje masculino actúa como inhibidor de la inflamación; también se involucran las hormonas pancreáticas, insulina y glucagón como responsables indirectos de la evolución del asma.

La obesidad es un problema de salud pública y, si coincide con asma, se adquiere un estado de comorbilidad de difícil tratamiento. El estrés libera respuestas oxidativas y el tejido adiposo es un tejido inflamado, ambos son factores que favorecen el asma y es más intensa en mujeres obesas, dificultando aún más el tratamiento.¹⁵

El tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino que secreta diversas sustancias, entre ellas la prohormona leptina, que tiene efecto proinflamatorio y cuyos efectos, junto con los de la adiponectina se

reflejan en el asma alérgica y en otras enfermedades autoinmunes. La disminución de la obesidad, reflejada en el índice de masa corporal (IMC), reduce la morbilidad y mejora la condición del paciente.¹⁵ Nuevas líneas de investigación en relación con las hormonas siguen surgiendo para entrelazar el sistema PNIE y ayudar a obtener una visión integral.

Conclusiones

El asma bronquial extrínseca permite asomarse a un modelo de enfermedad dentro de las ciencias de la complejidad, que involucra muchos factores que la inician, como las emociones, el estrés y la contaminación ambiental, cuyo resultado es la activación de una compleja cascada de reacciones con la manifestación evidente de broncoconstricción.

En la etapa de recuperación se pone en marcha la plasticidad funcional de las células y la normalización de las funciones metabólicas en los órganos involucrados, en especial los bronquios: es un viaje de la alostasis hacia la homeostasis. El tratamiento con psicoterapia y medicina integrativa PNIE es muy importante para estudiar y ayudar a los pacientes de forma integral, de acuerdo con la visión PNIE.

Fuentes consultadas

- 1.- Bonet J. Breve revisión de cuatro mecanismos fisiopatológicos claves para la medicina psicosomática. VERTEX Rev Arg Psiquiat. 2019;30(145):185-194.6
- 2.- Dubourdiou M. Implicancias clínicas de la psiconeuroinmunoendocrinología en psicoterapia. Pinelatinoamericana. 2022;2(3):203-212.
- 3.- Quadt L, Critchley H, Nagai Y. Cognition, emotion, and the central autonomic network. Auton Neurosci. 2022;238:102948.
- 4.- Liu C, Makrinioti H, Saglani S et al. Microbial dysbiosis and childhood asthma development: Integrated role of the airway and gut microbiome, environmental exposures, and host metabolic and immune response. Front Immunol. 2022;13:1028209.
- 5.- Cólica PR. Conductas emocionales y estrés. Pinelatinoamericana. 2021;1(1):12-17.
- 6.- Ilchmann-Diounou H, Menard S. Psychological stress, intestinal barrier dysfunctions, and autoimmune disorders: an overview. Front Immunol. 2020;11:1823.
- 7.- Ye G, Baldwin D, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2021;51(1):11-20.
- 8.- Liu L, Luo C, Zhang M et al. Relationship between allergic diseases and mental disorders in women: A systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. 2022;13:1026032.
- 9.- Boonpiyathad T, Celebi Sözener Z, Satitsuksanoa P, Akdis C. Immunologic mechanisms in asthma. Semin Immunol. 2019;46:101333.
- 10.- Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, Pepper M. In Vivo CD4+ T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm. Annu Rev Immunol. 2020;38:705-725.
- 11.- Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. Front Immunol. 2022;13:974066.
- 12.- Huang Z, Chu M, Chen X et al. Th2A cells: the pathogenic players in allergic diseases. Front Immunol. 2022;13:916778.
- 13.- De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol. 2019;195(1):74-85.
- 14.- Chen W, Cao Y, Zhong Y et al. The mechanisms of effector th cell responses contribute to treg cell function: new insights into pathogenesis and therapy of asthma. Front Immunol. 2022;13:862866.
- 15.- Tooba R, Wo TD. Obesity and asthma: a focused review. Respir Med. 2022;204:107012.

Impacto de las escalas de Resultados Reportados por el Paciente y las aplicaciones digitales en asma

Izchel Loyo Navarrete,
Beatriz López Carbajal

Introducción

De acuerdo con el Instituto de Estadística y Geografía (INEGI), el asma tiene una prevalencia de 7.8% en población general en México, con 3.3% de hombres y 6.2% de mujeres. Se cree que para 2025 la población afectada por asma podría aumentar hasta 400 millones, esto como consecuencia de la contaminación ambiental, sobre todo en zonas urbanas industriales.¹

El asma está considerada una enfermedad bronquial crónica y heterogénea,² caracterizada por inflamación de la vía aérea e hiperreactividad bronquial, aumento de la producción de moco y broncoconstricción, lo que resulta en el descenso del flujo aéreo que se manifiesta con signos y síntomas como tos crónica, sibilancias espiratorias intermitentes, opresión torácica y dificultad para respirar.³

Debido a su cronicidad, el asma puede afectar la calidad de vida de las personas, sobre todo cuando el control de los síntomas no es adecuado, lo que puede generar exacerbaciones, ingresos hospitalarios y atenciones recurrentes en los servicios de urgencias que aumentan durante la temporada invernal. Lo anterior se debe, sobre todo, a que la mayoría de los pacientes no ha recibido una adecuada educación sobre su padecimiento y la medicación que recibe y, por tanto, no suele distinguir cuándo tienen un mal control de la enfermedad, mal apego al tratamiento o inadecuado uso de los inhaladores.^{3,5}

Por tanto, es de suma importancia reconocer los síntomas del asma y cuándo está bien o mal controlada, lo que ha llevado al desarrollo de diferentes herramientas para valorar

La calidad de vida, el apego al tratamiento y el control de la enfermedad, así como guías de manejo del asma como la Global Initiative for Asthma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), que son actualizadas de manera periódica para brindar conocimiento y orientación sobre la enfermedad tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes.⁴

GINA y cuestionarios de control y calidad de vida

Tanto GINA como GEMA contienen criterios clínicos estrictos de medición para evaluar el estado de la enfermedad y establecer el tratamiento, incluyendo las pruebas de función pulmonar; sin embargo, no en todos los países y hospitales se cuenta con ellas, debido entre otros factores, a sus altos costos, por lo que ha surgido la necesidad de desarrollar otras herramientas que permitan valorar el estado de la enfermedad. Por su parte, los Resultados Reportados por el Paciente (Patient-Reported Outcome Measures, PROM) ofrecen una medición de los signos y síntomas que presenta el paciente, pero llegan a ser subjetivos, por lo que puede requerir de pruebas de funcionamiento pulmonar para el control de la enfermedad.^{4,5}

Asthma Control Test™ - ACT (La prueba de Control del Asma) es:

- ▶ Una prueba rápida que produce un resultado numérico para evaluar el control del asma.
- ▶ Reconocida por los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health - NIH) en sus directrices sobre el asma de 2007.¹
- ▶ Convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.²

PACIENTES: 1. Contesten cada pregunta y escriban el número de la respuesta en el cuadro que aparece a la derecha de la pregunta.
2. Sumen sus respuestas y escriban la puntuación total en el cuadro del TOTAL que se muestra abajo.
3. Hablen con su doctor sobre sus resultados.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

Siempre 1	La mayoría del tiempo 2	Algo del tiempo 3	Un poco del tiempo 4	Nunca 5
------------------	--------------------------------	--------------------------	-----------------------------	----------------

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

Más de una vez al día 1	Una vez al día 2	De 3 a 6 veces por semana 3	Una o dos veces por semana 4	Nunca 5
--------------------------------	-------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	----------------

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de la usual en la mañana?

4 o más noches por semana 1	De 2 a 3 noches por semana 2	Una vez por semana 3	Una o dos veces 4	Nunca 5
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------	--------------------------	----------------

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?

3 ó más veces al día 1	1 ó 2 veces al día 2	2 ó 3 veces por semana 3	Una vez por semana o menos 4	Nunca 5
-------------------------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	----------------

5. Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

No controlada en absoluto 1	Mal controlada 2	Algo controlada 3	Bien controlada 4	Completamente controlada 5
------------------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------------

PUNTUACIÓN

TOTAL

Figura 1. Prueba de Control del Asma.
Fuente: Salas Hernández et al., 2009.⁵

Nombre y apellido del paciente: _____

hole placement is FPO

Fecha de hoy: _____

Prueba de control del asma de la infancia para niños/as de 4 a 11 años

Esta prueba le dará un puntaje que puede ayudar al médico a evaluar si el tratamiento para el asma de su niño/a está funcionando o si puede ser el momento adecuado para cambiarlo.

Cómo contestar la prueba de control del asma de la infancia

Paso 1 Deje que su niño/a conteste las primeras cuatro preguntas (de la 1 a la 4). Si su niño/a necesita ayuda para leer o entender alguna pregunta, usted puede ayudar pero deje que él/ella sea quien elija la respuesta. Conteste usted las tres preguntas restantes (de la 5 a la 7) y no permita que las respuestas de su niño/a afecten sus respuestas. No hay respuestas correctas o incorrectas.

Paso 2 Escriba el número de cada respuesta en el cuadrado de puntaje que se encuentra a la derecha de cada pregunta.

Paso 3 Suma cada uno de los puntajes de los cuadrillos para obtener el total.

Paso 4 Enseñe la prueba a su médico para hablar sobre el puntaje total de su niño/a.

19 o menos

Si el puntaje de su niño/a es 19 o menos, puede ser una señal de que el asma de su niño/a no está tan bien controlada como podría estar. Sin importar el resultado, lleve esta prueba a su médico para hablar sobre los resultados de su niño/a.

Deje que su niño/a conteste estas preguntas.

1. ¿Cómo está tu asma hoy?

 0 Muy mala	 1 Mala	 2 Buena	 3 Muy buena	PUNTAJE <input type="text"/>
--------------------------	----------------------	-----------------------	---------------------------	---------------------------------

2. ¿Que tan problemática es tu asma cuando corres, haces ejercicio o practicas algún deporte?

 0 Es un problema grande, no puedo hacer lo que quiero hacer.	 1 Es un problema y no me siento bien.	 2 Es un problema pequeño pero está bien.	 3 No es un problema.	<input type="text"/>
--	---	--	------------------------------------	----------------------

3. ¿Tienes tos debido a tu asma?

 0 Sí, siempre.	 1 Sí, la mayoría del tiempo.	 2 Sí, algo del tiempo.	 3 No, nunca.	<input type="text"/>
------------------------------	--	--------------------------------------	----------------------------	----------------------

4. ¿Te despiertas durante la noche debido a tu asma?

 0 Sí, siempre.	 1 Sí, la mayoría del tiempo.	 2 Sí, algo del tiempo.	 3 No, nunca.	<input type="text"/>
------------------------------	--	--------------------------------------	----------------------------	----------------------

Por favor conteste usted las siguientes preguntas.

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a síntomas de asma durante el día?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a respiración sibilante (un silbido en el pecho) durante el día debido al asma?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su niño/a durante la noche debido al asma?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días	<input type="text"/>
-------------------	---------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------

TOTAL



La American Lung Association apoya la Prueba de Control del Asma y no promueve ningún producto.

Figura 2. Cuestionario ACT para niños.

Fuente: Pérez-Yarza et al., 2009.⁶

Cuestionario Control Asma en Niños (versión tutores)

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarle a describir en general el asma del niño/a en las 4 últimas semanas y como ésta influye en cómo se encuentra y en lo que puede hacer. Para complementarlo, marque con una X la casilla que mejor describa su respuesta.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?

- Más de una vez al día
- Una vez al día
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?

- Más de una vez al día
- Una vez al día
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar (no por la nariz) durante el día?

- Más de una vez al día
- Una vez al día
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar (no por la nariz) durante la noche?

- Más de una vez durante cada noche
- Una vez durante cada noche
- De 3 a 6 veces por semana
- Una o 2 veces por semana
- Nunca

7. Cuando el niño hace ejercicio (fuerza, corre) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitidos/silbidos?

- Siempre
- Casi siempre
- A veces
- Casi nunca
- Nunca

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a visitar de urgencia no programada debido al asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguna

9. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces ha ingresado en el hospital (asistencia médica en el hospital de más de 12 horas a causa de una crisis asmática) al niño debido al asma?

- Más de 3 veces
- 3
- 2
- 1
- Ninguna

Hora de finalización
Hora Minutos

Figura 3. Cuestionario de control de asma para niños.

Fuente: modificado del original Asthma Control in Children Questionnaire.

Dentro de los PROM que han sido diseñados, el Asthma Control Test (ACT) y el Cuestionario de Control de Asma (ACQ) permiten evaluar objetivamente el control actual de la enfermedad. Un puntaje de 20 o menos en el ACT o uno mayor a 1.5 en el ACQ consideran que el asma está mal controlada. Para evaluar específicamente a pacientes pediátricos, el Cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN) es la herramienta más utilizada. Para llevar un control adecuado de la enfermedad, es indispensable realizar estos cuestionarios al menos una vez al mes y pueden realizarse en casa y luego reportarlas al médico tratante.

Asthma Control Test

El ACT fue desarrollado en 2004 en respuesta a la falta de conocimiento tanto del personal de salud como del propio paciente sobre el control de la enfermedad. Es una herramienta sencilla y de fácil aplicación que permite conocer el control que se tiene de los síntomas del asma.⁵ Consiste en preguntas relacionadas con los síntomas diurnos y nocturnos del asma, el uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las últimas cuatro semanas y sobre la percepción que tiene el paciente sobre su enfermedad. La puntuación va de 1 (peor) a 5 (mejor), >20 significa que está bien controlada y <19 que no lo está.

Existen dos versiones, una para adultos (que consta de cinco preguntas) y otra para niños (conformada por siete preguntas), esta última agrega preguntas dirigidas a los padres o cuidadores; la suma de ambas partes va de 0 (peor control) a 27 (control óptimo), en tanto que las puntuaciones iguales o menores a 19 indican un control subóptimo de la enfermedad (figuras 1 y 2).^{3,5}

Cuestionario de Control del Asma en pediatría

Existen dos versiones del Cuestionario de Control del Asma (CAN) pediátrico, una es para niños de 2 a 8 años, que puede ser respondido por los padres o cuidadores y la otra para niños de 9 a 14 años, que puede ser respondida por el propio paciente o por sus padres o cuidadores.^{6,7} Cada cuestionario consta de nueve preguntas, y se obtiene un puntaje de 0 (ausencia de síntomas) a 36 puntos (máxima sintomatología), en el que un puntaje igual o mayor a 8 equivale a un mal control de la enfermedad (**Figura 3**).

Cuestionario de Control del Asma

Este cuestionario (ACQ, por sus siglas en inglés) fue desarrollado por Juniper y colaboradores en la Universidad de Canadá en 1999, la versión actual consta de cinco preguntas (ACQ-5), valora los síntomas más importantes asociados con el control del asma,^{8,9} con el objetivo de que el médico pueda determinar el control de la enfermedad y la necesidad de incorporar el uso de agonistas β_2 de acción corta (SABA). En ACQ-5, una calificación entre 0.0 y 0.75 significa un buen control, entre 0.75 y 1.5 se habla de un control moderado y más de 1.5 implica una enfermedad no controlada, Otras versiones incluyen preguntas específicas como ACQ-6 (que incluye una pregunta sobre el uso de medicamentos de rescate SABA) y ACQ-7 (que agrega la medición del volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (VEF1) antes del uso de broncodilatador) (**Figura 4**).¹⁰⁻¹³

Test de Morinsky-Green

El apego, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el grado en el que una persona decide tomar su medicación, seguir una dieta o mantener determinado estilo de vida. En el asma, el apego al tratamiento resulta fundamental para un buen control y para reducir el riesgo de exacerbaciones, las visitas a urgencias e ingresos hospitalarios. Por lo general, el apego en el tratamiento farmacológico se expresa como una variable dicotómica (sí o no), establecida mediante cuestionarios respondidos directamente por el paciente.

El Test de Morinsky-Green es un método indirecto de medición de apego al tratamiento creado originalmente por Morinski, Green y Levine para valorar el grado de cumplimiento en pacientes con hipertensión arterial (HTA) y validado por Val Jiménez y colaboradores. Constaba de cuatro preguntas dicotómicas (sí/no) y se consideraba que el paciente tenía buen apego si respondía correctamente a todas; es decir: No/Sí/No/No.

Las preguntas son las siguientes:

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Val Jiménez y colaboradores modificaron la pregunta 2 y la plantearon de la siguiente manera: "¿Olvida tomar los medicamentos a las horas indicadas?" para validar el test para la HTA.

Aunque el cuestionario fue creado para pacientes con HTA, actualmente se considera una herramienta útil para medir el apego al tratamiento en cualquier enfermedad.

El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Después has de sumar los puntos y dividirlos entre 5

1. En que promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (por tos, pitos, ahogo)	0: Nunca 1: Casi nunca 2: Unas pocas veces 3: Varias veces 4: Muchas veces 5: Muchísimas veces 6: Incapaz de dormir, debido al asma
2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana ?	0: No tuvo síntomas 1: Síntomas muy ligeros 2: Síntomas ligeros 3: Síntomas moderados 4: Síntomas bastante graves 5: Síntomas graves 6: Síntomas muy graves
3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades ?	0: Nada limitado 1: Muy poco limitado 2: Poco limitado 3: Moderadamente limitado 4: Muy limitado 5: Extremadamente limitado 6: Totalmente limitado
4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?	0: Nada en absoluto 1: Muy poco 2: Un poco 3: Moderadamente 4: Bastante 5: Mucho 6: Muchísimo
5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho ?	0: Nunca 1: Casi nunca 2: Poco tiempo 3: Parte del tiempo 4: Mucho tiempo 5: Casi siempre 6: Siempre

PUNTUACIÓN TOTAL: suma las puntuaciones de las 5 preguntas

PUNTUACIÓN MEDIA: puntuación total dividido entre 5

PUNTUACIÓN

CONTROL ASMA

De 0 a 0,74

Buen control

De 0,75 a 1,5

Control parcial

Más de 1,5

Asma no controlada

Figura 4. ACQ5.

Fuente: modificado del original Asthma Control Questionnaire.

Test de apego a inhaladores

Además de medir el grado de apego del paciente a la medicación, es importante conocer las barreras que dificultan el adecuado apego.^{14,15} Tanto en el asma como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el tratamiento de base son los inhaladores, que actúan directamente en la vía aérea y tienen menores efectos adversos en el largo plazo debido a que el depósito es menor que un fármaco vía oral. Sin embargo, el principal inconveniente es el uso inadecuado de estos dispositivos, por lo que se ha elaborado el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI) que se emplea como una guía de orientación al paciente y a los médicos. Se integra por 12 preguntas, la escala de respuestas va de 1 a 5, en donde 1 es todas o siempre; 2 es más de la mitad o casi siempre; 3 es a veces; 4 casi nunca y 5, nunca y se aplica a las 10 primeras preguntas. La puntuación total va de 10 a 50 puntos; las últimas dos preguntas son dicotómicas para ser respondidas por el personal de salud.

Las preguntas 1 a 5 evalúan el incumplimiento errático, las siguientes cinco evalúan el incumplimiento deliberado o involuntario, mientras que las últimas dos están diseñadas para que el médico tratante identifique la falta de apego al tratamiento involuntario. Los resultados son: 50 puntos, buen apego; de 46-49 intermedio, menos de 46, mal apego (**Figura 5**).

PAQLQ y PACQLQ (Cuestionarios de calidad de vida en niños)

TAI 10 ítems. Medición de la adhesión y su intensidad

1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales? <input type="checkbox"/> 1. Todas <input type="checkbox"/> 2. Más de la mitad <input type="checkbox"/> 3. Apróx. la mitad <input type="checkbox"/> 4. Menos de la mitad <input type="checkbox"/> 5. Ninguna	<input type="text"/>
2. Se olvida de tomar los inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos: <input type="checkbox"/> 1. Siempre <input type="checkbox"/> 2. Casi siempre <input type="checkbox"/> 3. A veces <input type="checkbox"/> 4. Casi nunca <input type="checkbox"/> 5. Nunca	<input type="text"/>
11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió? <input type="checkbox"/> 1. No <input type="checkbox"/> 2. Sí	<input type="text"/>
12. La técnica de inhalación del dispositivo* del paciente es**: <input type="checkbox"/> 1. Con errores críticos <input type="checkbox"/> 2. Sin errores críticos o correcta	<input type="text"/>
Puntuación 11-12 ítems	<input type="text"/>

Valoración del tipo de incumplimiento

ERRÁTICO Puntuación total 1-5 ítems	DELIBERADO Puntuación total 6-10 ítems	INCONSCIENTE Puntuación total 11-12 ítems
---	--	---

Figura 5. Test de apego a los inhaladores.
 Fuente: modificado de Cavallo et al., 2020.¹⁴

Estos cuestionarios fueron validados en 1996 por Elizabeth Juniper, y desde entonces se ha demostrado su efectividad para el seguimiento de los niños con asma y de sus cuidadores. El PAQLQ es un sencillo cuestionario compuesto por 23 preguntas y dividido en tres áreas (síntomas, limitación de actividades y función emocional), cada pregunta va de una escala entre 1 a 7 (de lo peor posible a lo mejor posible). Por su parte, el cuestionario PACQLQ contiene 13 preguntas y está dividido en áreas como función emocional y limitación de las actividades. Ambos cuestionarios pueden aplicarse a niños desde 7 hasta 17 años.

¿CUÁNTO TE HA MOLESTADO EL ASMA AL HACER LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	Me ha molestado muchísimo	Me ha molestado mucho	Me ha molestado bastante	Me ha molestado regular	Me ha molestado poco	No me ha molestado casi nada	No me ha molestado nada	No he hecho la actividad
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. ¿CUÁNTO TE HA MOLESTADO DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS LA TOS?

Me ha molestado muchísimo	Me ha molestado mucho	Me ha molestado bastante	Me ha molestado regular	Me ha molestado poco	No me ha molestado casi nada	No me ha molestado nada
1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS TE HAS SENTIDO...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Bastantes veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
5. DESILUSIONADO O TRISTE POR NO HABER PODIDO HACER LO QUE QUERÍAS debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. CANSADO debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. EN GENERAL, ¿CÓN QUE FRECUENCIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS TE HAS SENTIDO DESILUSIONADO o TRISTE porque no podías seguir el ritmo de los demás?

Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Bastantes veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Bastantes veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
16. te has DESPERTADO POR LA NOCHE debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. te has sentido DISGUSTADO O MOLESTO debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. has notado que te quedabas SIN AIRE?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. has notado que NO PODÍAS SEGUIR EL RITMO de los demás debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. DORMISTE MAL por la noche debido al asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. has tenido MIEDO DURANTE UN ATAQUE DE ASMA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG. 6. Test de PAQLQ
Fuente: modificado de Tauler et al., 2002.¹⁶

Aplicaciones para el control del asma

Se han desarrollado diversas aplicaciones (app) para el uso en teléfonos inteligentes. Por ejemplo, MyAsthma es una app que sirve como herramienta para el control de la enfermedad. Fue creada en el Reino Unido y adaptada por médicos mexicanos expertos en la enfermedad con el objetivo de llevar un control de la enfermedad de manera más sencilla y poder evitar exacerbaciones.

Esta app realiza preguntas sencillas mediante el cuestionario de ACT y el monitoreo diario mediante MiDía, la cual muestra iconos de caras felices, tristes o regulares, de acuerdo con el estado de salud. La app aprovecha estas dos herramientas de seguimiento (ACT y MiDía) para elaborar un reporte en el momento que se requiera, que puede ser enviado al médico con el fin de analizar el transcurso del padecimiento y tomar decisiones importantes sobre el tratamiento, por lo que mejora la comunicación médico/paciente en torno a un fin común que es el control del asma.

MyAsthma también cuenta con herramientas muy útiles y amigables para dar seguimiento puntual al control y manejo de la enfermedad, como, por ejemplo, datos del clima, nivel de contaminación y temperatura, que se consideran detonantes en algunas crisis asmáticas.

Dependiendo del sistema operativo, el dispositivo con el que se cuenta y del país, existen muchas otras apps diseñadas con este mismo fin, todas útiles para brindar autocontrol, educación y asesoramiento a los pacientes y a los médicos sobre el control de la enfermedad en tiempo real.

Fuentes consultadas

- 1.- Carrillo G, Méndez-Domínguez N, Datta-Banik R et al. Asthma mortality and hospitalizations in Mexico from 2010 to 2018: retrospective epidemiologic profile. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):5071.
- 2.- Keller S, Dy S, Wilson R et al. Selecting patient-reported outcome measures to contribute to primary care performance measurement: a mixed methods approach. *J Gen Intern Med*. 2020;35(9):2687-2697.
- 3.- Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE et al. MIA 2021, manejo integral del asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Méx*. 2021;68(Suppl1):S1-S122.
- 4.- Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gemicioglu B et al. Patient-reported outcome measures (PROMs) using the MASK-air® app in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(5):1600-1602.
- 5.- Salas Hernández J, Fernández Vega M, Almeida Arvizu VM. Clasificación del asma. *Neumol Cir Tórax*. 2009;68(S2):S143-S148.
- 6.- Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:54-63.
- 7.- Muñoz-Cano R, Torrego A, Bartra J et al. Follow-up of patients with uncontrolled asthma: clinical features of asthma patients according to the level of control achieved (the COAS study). *Eur Respir J*. 2017;49:1501885.
- 8.- Franken Morales SS, García Orrego AM, Pabón Bonilla D. Actualización del asma. *Rev Med Sinergia*. 2021;6(10):e717.
- 9.- Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P et al. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-417.
- 10.- García-Giralda L, Quiralte Enríquez J, Sánchez Herrero MG et al. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria sobre la puntuación del control del asma. *Aten Primaria*. 2013;45(10):522-527.
- 11.- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907.
- 12.- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-558.
- 13.- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L et al. Identifying "well-controlled" and "not well-controlled" asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-621.
- 14.- Cavallo MC, Irastorza MJ, Borghello MC et al. Test de adhesión a inhaladores en pacientes con asma de nuestra población en Argentina. *Alerg Inmunol Clin*. 2020;39(1-2):8-12.
- 15.- Saraguro Ramírez BL, Hoyos Paladines A, López Merino MF. Nivel de adhesión y prevalencia a inhaladores en pacientes ambulatorios con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Cambios Rev Med*. 2021;20(1):74-79.
- 16.- Tauler E, Ferrer M, Vall O, Alonso J. Validación de la versión española del Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire en la valoración de la calidad de vida del niño asmático. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:439.

Visión social del asma


María Guadalupe Urueta Robledo,
Mar Angélica Crescencio Villalva

Determinantes sociales

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que altera no sólo la salud física y emocional de la persona que la padece, también el ámbito social en el que se desenvuelve. Es importante reconocer que cualquier enfermedad crónica genera desajustes importantes que impactan de manera directa en el desarrollo de la enfermedad, por lo que es transcendental reconocer los determinantes sociales que intervienen en el proceso salud-enfermedad de las personas que padecen asma.

Estos determinantes sociales a los que se hace referencia tienen que ver con aspectos individuales como edad, sexo, escolaridad, estilos de vida, redes sociales, educación, condiciones de vida y trabajo, vivienda, desempleo y servicios de salud a los que tienen acceso los pacientes, entre otros; es decir, las condiciones socioeconómicas, culturales y medioambientales en las que se desenvuelven los individuos.¹

La forma en que los determinantes sociales influyen en los pacientes con asma se ve reflejada especialmente cuando se observa a la familia como un sistema conformado a su vez por subsistemas que, al estar integrados, no sólo se habla de la suma de personas que la conforman, sino de las interrelaciones y las funciones que desempeña cada uno de sus miembros al interior, por lo que al verse comprometido uno de sus integrantes, todos los demás también son afectados.²



De acuerdo con la cultura tradicional de México, el sistema familiar sufre alteraciones importantes cuando en su interior existe un enfermo con algún padecimiento crónico, pues la dinámica familiar cambia por completo según el lugar que el paciente ocupa dentro de ella, considerando también que existen sistemas familiares funcionales y disfuncionales en cuyo caso el impacto es diferente.³

Por ejemplo, dentro de una familia nuclear completa funcional en la que el padre es el único proveedor económico y este enferma, todo el sistema familiar colapsa; si se le añade un mal control del padecimiento, las constantes recaídas ocasionan ausencia laboral y, por ende, un impacto importante en el ingreso económico que redundará en malas condiciones de vida, bajo poder adquisitivo de la canasta básica, mala alimentación, problemas para satisfacer los servicios dentro de la vivienda, problemas con la solvencia para la escolaridad de los hijos y, en consecuencia, otros problemas de salud no solo en el paciente, sino en los demás integrantes de la familia.

De igual manera, una situación económica inestable por la ausencia laboral genera el riesgo de desempleo, por lo que el resto de los integrantes del sistema familiar cambia su dinámica e intenta resolver la insolventia económica debida a un mal control de la enfermedad y más aún cuando se trata de una familia que no cuenta con ningún tipo de seguridad social.

Por otro lado, si se habla de una familia nuclear completa disfuncional el impacto es devastador, pues si el enfermo es el único proveedor económico, los otros integrantes intentan resolver individualmente el problema de la falta de recursos económicos, esto en el caso de adultos, pero en el caso de menores de edad, la situación se vuelve estresante para el enfermo, generando más desencadenantes emocionales para que se presenten las crisis asmáticas.

En la familia nuclear completa tradicional en donde quien padece la enfermedad del asma es la madre, que tiene el rol de cubrir las necesidades instrumentales de la familia como la alimentación, el cuidado y la educación de los hijos, el impacto es diferente, pues la familia cambia totalmente su dinámica generando caos en el cuidado, aseo y mantenimiento de la vivienda e, incluso, en la mediación de las relaciones intrafamiliares para generar armonía entre sus integrantes, de tal forma que si esta figura recae por un mal cuidado de su enfermedad, ocasiona disfunción social en la familia.

Aunque se ha mencionado reiteradamente a la familia nuclear, en nuestra sociedad existen diversos tipos de familias (extensa, compuesta, unipersonal, entre otras) y la presencia de un padecimiento crónico, como el asma, genera complicaciones en cada una de ellas que repercuten en la vida del paciente y de los demás integrantes de la familia.⁴

También debe tomarse en cuenta el ciclo vital de la familia: cuando se trata de una familia nuclear completa en la etapa inicial, con hijos de hasta 10 u 11 años, la dinámica y las relaciones intrafamiliares cambian, no siempre en bien del paciente crónico. En la etapa intermedia, con la adolescencia presente, el manejo del asma es complejo, pues el niño en transición a adolescente comienza a tomar sus propias decisiones, así como a conocer los signos de alarma para que se presente alguna crisis. En esta etapa, el adolescente por lo regular quiere, desea y maneja su vida como si no tuviera la enfermedad, sin aceptar la intromisión de los padres, lo que dificulta el control de la enfermedad, no sólo para el paciente, también para su familia y para el personal de salud.⁵

En cambio, en una familia nuclear que se encuentra en la etapa de nido vacío, con hijos independientes y, en ocasiones, alejados de los padres, los cónyuges de edad avanzada quedan solos, enfrentándose a la necesidad de resolver la problemática ocasionada por un mal cuidado del padecimiento, en donde incluso existen altas probabilidades de fallecer.

Es importante mencionar que dentro de los sistemas familiares se establecen relaciones funcionales y disfuncionales que influyen profundamente en cómo el paciente sobrelleva su enfermedad. Cuando se trata de familias en las que se manejan relaciones funcionales y de apoyo, sobrellevar la enfermedad es menos estresante,

pues a lo largo del tratamiento y durante las crisis, el paciente se ve acompañado y apoyado, pero cuando hay disfunción familiar, el proceso de la enfermedad se sobrelleva de una manera compleja, en muchos casos el paciente con asma se siente culpable de movilizar a la familia para su atención médica, ocupando tiempos y generando gastos económicos en salud que afectan directamente al resto de la familia.⁶

Esta visión social del asma conduce al análisis sobre el apego al tratamiento, el cual no está condicionado únicamente al aspecto económico, sino a toda una serie de constructos sociales alrededor de un paciente con asma que influyen negativa o positivamente en el desarrollo de la enfermedad; también es importante analizar cómo funciona el Sistema de Salud mexicano, ya que tiene que ver con el manejo de estos pacientes con asma.

Servicios de salud al alcance de pacientes con asma

El Sistema de Salud Mexicano, consolidado formalmente en la década de los cuarenta del siglo XX,⁷ está dividido en dos grandes sectores: el público y el privado. El público está integrado por las instituciones de seguridad social y las que ofrecen servicios a pacientes sin seguridad social. El privado engloba a quienes prestan sus servicios a un sector de la población que tiene la capacidad económica para pagar la atención médica. Ya sea público o privado, el Sistema de Salud está encaminado a mejorar la calidad de vida de la población.

Por su parte, el subsistema de Seguridad Social lo conforman el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que brinda cobertura a los trabajadores asalariados formales del sector privado y a sus familias, y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en donde los servidores públicos de la federación reciben servicios médicos. Los trabajadores de las Fuerzas Armadas y de Petróleos Mexicanos tienen acceso a sus propias instituciones de salud. En todos estos casos, el financiamiento proviene de tres fuentes: las contribuciones gubernamentales, las del empleador y las del empleado, prestando sus servicios con instalaciones y personal propio.

Las instituciones que ofrecen servicios de salud a población sin seguridad social corresponden a las incluidas en la Secretaría de Salud (SSA), las secretarías de Salud de los estados (SESA) y el Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI, fundado el 1 de enero de 2020 por decreto presidencial).⁸

Tres niveles de atención en salud

La atención a la salud se divide en nivel primario, nivel secundario y tercer nivel; toda la población mexicana podría recibir atención médica en cualquiera de estos tres niveles.

En el nivel primario, ya sea por Seguridad Social, Protección Social o atención privada, se establece el primer contacto con la población para cumplir con tres funciones principales: integrar a toda la población al sistema de salud mediante la promoción y prevención de la salud; organizar y coordinar a los pacientes dependiendo de su necesidad de atención a través de sistemas de referencia/contrarreferencia, y asegurar la integración, síntesis, diagnósticos y tratamientos para el adecuado control de los pacientes.

Este nivel está conformado principalmente por los centros y casas de salud, unidades médicas ambulatorias y las Unidades de Medicina Familiar, estas últimas pertenecen al Sistema de Seguridad Social. En ellas se busca la promoción y prevención de salud, ofreciendo servicios que van desde consulta general y capacitación comunitaria para el autocuidado de la salud, hasta el manejo de infecciones respiratorias agudas leves, en donde pacientes con enfermedades crónicas controladas como diabetes e hipertensión, incluyendo pacientes con asma controlada,

pueden llevar su control y participar en grupos de apoyo para mejorar su calidad de vida y cambiar hábitos que favorezcan su estado de salud y el apego al tratamiento.

El segundo nivel brinda atención a pacientes referidos del primer nivel de atención que requieran atención en urgencias, hospitalización, procedimientos quirúrgicos generales, consulta externa, detección y control de enfermedades crónico-degenerativas y medicina interna. Asegurando así a los pacientes con asma la atención en los servicios de urgencias, hospitalización y seguimiento por la consulta externa.

El tercer nivel de atención en los Servicios de Salud corresponde a los institutos nacionales, hospitales de referencia y hospitales de alta especialidad, en donde se atiende población con enfermedades y comorbilidades más complejas, cuentan con tecnología de alta especialidad, en este nivel también se desarrolla la investigación, contando con clínicas exclusivas para control, manejo y seguimiento del asma.

Es importante aclarar que el INSABI se encuentra integrado en los tres niveles de atención a la salud del sector público carente de seguridad social (SSA y las SESA), para garantizar a esta población (que puede ser la más vulnerable socialmente) la prestación gratuita de servicios de salud, medicamentos y demás insumos; esto incluye a los pacientes con asma.⁹

Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos del Sistema de Salud para brindar atención oportuna, es una realidad que está sobresaturado, lo que en muchas ocasiones lleva a los pacientes a acudir a servicios privados para agilizar sus necesidades en salud, práctica conocida como gastos de bolsillo en salud,⁸ para recibir atención médica o complementar los servicios, descuidando otras prioridades del hogar, lo que vulnera la economía familiar y empobrece los hogares al superar los recursos disponibles para hacer frente a las necesidades en salud, por lo que surge otro problema inmediato conocido como gasto catastrófico en salud, el cual está directamente relacionado con el nivel socioeconómico del hogar, la necesidad de hacer frente a las enfermedades y los derivados de ellas, el rol y actividad laboral del jefe de familia, que suele imponer una carga económica y social casi insalvable para la familia.¹⁰

En México, desde mediados el siglo pasado se ha reconocido y trabajado para garantizar el acceso integral y universal a la salud. A la fecha, se ha avanzado mucho en la evolución en los sistemas de salud tomando en cuenta los derechos humanos y garantías individuales, pero es indispensable continuar con este proceso mejorando la legislación, infraestructura, investigación, educación para el personal médico, paramédico, de los pacientes y cuidadores para lograr los objetivos sociales de salud en las enfermedades crónicas, incluida el asma.

Fuentes consultadas

- 1.- Von Bertalanffy L. *Teoría general de los sistemas. Fundamentos, desarrollo, aplicaciones*. México: FCE, 1976.
- 2.- Cordera Campos R, Murayama Rendón C (coords.). *Los determinantes sociales de la salud en México*. México: FCE/UNAM, 2012.
- 3.- Quintero Velásquez ÁM. Trabajo social y perspectiva integral de la familia. *Revista Colombiana de Trabajo Social*. 1998;12.
- 4.- López Romo H. *Los once tipos de familias en México*. Instituto de Investigaciones Sociales. s/f. Tomado de <<https://amai.org>>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 5.- Estrada Inda L. *El ciclo vital de la familia*. México: De bolsillo clave, 2012.
- 6.- Moratto Vásquez NS, Zapata Posada JJ, Messenger T. Conceptualización de ciclo vital familiar: una mirada a la producción durante el periodo comprendido entre los años 2002 a 2015. *CES Psicología*. 2015;8(2):103-121.
- 7.- Cotonieto-Martínez E. Evolución de la Seguridad Social en México y su relación con el contexto socioeconómico nacional (1900-2020). *JONNPR*. 2021;5(7):740-762.
- 8.- Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud. *Diario Oficial de la Federación*. DOF29-11-2019. Tomado de <https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5580430&fecha=29/11/2019#gsc.tab=0>. Consultado el 5 de febrero de 2023.
- 9.- Gobierno de México. Secretaría de Salud. Instituto de Salud para el Bienestar. Programa Institucional 2020-2024 del Instituto de Salud para el Bienestar. Ciudad de México, 2020. Tomado de <<https://www.gob.mx/insabi/documentos/programa-institucional-2020-a-2024-del-instituto-de-salud-para-el-bienestar>>, consultado el 3 de febrero de 2023.
- 10.- Rodríguez Abreu M. Gasto de bolsillo y gastos catastróficos en salud en hogares mexicanos. *Carta Económica Regional*. 2021;34(128):59-83.


Visión de la alta dirección en la toma de decisiones para incidir en las políticas públicas sobre el asma

Gustavo Esteban Lugo Zamudio

Incidir en políticas públicas es intervenir de manera organizada en la persuasión de diversos participantes de la esfera pública para transformar sus percepciones, ideas, decisiones y/o acciones. El término "incidencia" se entiende también como influencia.

Las organizaciones tienen la capacidad de transformar las condiciones de vida de los beneficiarios para y con quienes trabajan, influir en las decisiones de otras instituciones e, incluso, en las decisiones de los gobernantes. Sin embargo, la incidencia en políticas públicas hace referencia explícita a las acciones que se llevan a cabo y que tienen consecuencias directas en las políticas que establece e implementa el gobierno.

Estas acciones consisten en actividades confrontativas y cooperativas que implican interactuar con el gobierno y otras instituciones públicas. Las organizaciones, por sí solas, no tienen autoridad para tomar decisiones de política pública, pues esto es facultad exclusiva de los poderes Ejecutivo, Legislativo y Judicial a nivel local, estatal y/o nacional. Sin embargo, pueden proveer información, ejercer presión y buscar persuadir al público y a los tomadores de decisiones para influir activamente en la orientación, representación y efectividad de las políticas públicas.



Las organizaciones tienen dos opciones de trabajo que pueden realizarse de manera separada o conjunta: operar sus proyectos y programas, con lo cual beneficiarán a una población o un sector delimitado con el alcance que sus recursos le permitan, o bien, realizar acciones de incidencia y con ello influir en la política pública; es decir, persuadir a las autoridades para orientar las decisiones, acciones y recursos dirigidos a atender un problema público. Por ejemplo, una organización hospitalaria que opera un programa exitoso puede llegar a transformar un grupo de investigación o a su comunidad, pero si decide incidir deberá transformar las políticas en salud, una ley o reglamento que afecte o beneficie a los pacientes o a los programas públicos dirigidos a la comunidad en su municipio, estado o país.

Para que una organización pueda desempeñar ese papel e incidir en políticas públicas debe contar con conocimiento de lo público, usar herramientas y planear estrategias, construir capacidades y recursos para diseñar e implementar sus planes de incidencia. Aun cuando la transición democrática abrió espacios para la participación de la sociedad civil en los asuntos públicos, en México la incidencia en políticas públicas está apenas iniciando y aún existe mucho camino por recorrer, tanto de un gran número de organizaciones y ciudadanos que la practiquen, como de funcionarios públicos que atiendan estas nuevas formas de participación.

Definir un problema es un proceso sistematizado mediante el cual un asunto público es estudiado, analizado y organizado para identificar sus causas, efectos y las alternativas de política para resolverlo. La definición del problema es un momento crucial, porque influye directamente en las posiciones que se tomarán sobre cómo resolverlo.

Quienes mejor entienden el problema, como investigadores y expertos, líderes sociales o funcionarios gubernamentales, son quienes más influyen en su definición, pues pueden ofrecer los mejores planeamientos y una definición aceptable del problema. La definición del problema prefigura las alternativas de políticas. La forma en que ha sido definido el asunto público condiciona la configuración de los instrumentos, modos y objetivos de las alternativas para resolver el problema. Con el propósito de contar con buenas políticas públicas, es fundamental que en la definición del problema se distinga entre los síntomas; es decir, sus manifestaciones, y las causas que lo originan. Quienes conocen los problemas públicos, que son complejos y generalmente tienen diversos factores subyacentes, pueden contribuir a definir mejor el problema público y, con ello, ayudar a diseñar mejores políticas.

Un problema público definido de manera errónea, por sus síntomas y no por sus causas, puede provocar una política pública fallida o inefectiva, con el consecuente desperdicio de recursos públicos, tanto económicos como humanos. Frecuentemente, el problema público es definido por un grupo de personas, de acuerdo con la forma como lo entienden (desde un territorio específico, desde una oficina o desde una perspectiva ideológica). Es importante influir para que el gobierno conozca e investigue a fondo las causas reales del problema. Los reportes de investigación aplicada con recomendaciones de políticas, las consultas públicas, los comités consultivos y los diagnósticos, entre otros instrumentos, son mecanismos que permiten definir mejor el problema público.

Por todo esto es conveniente considerar que la incidencia dentro de las políticas enmarca un conjunto de procesos en los que participan todas y cada una de las áreas de nuestra estructura orgánica, lo cual no podría ser posible sin que la alta dirección sea ejecutada mediante un engranaje dinámico, sistemático y calibrado. Por eso, la alta dirección debe tener una visión multilateral que enmarque cada una de las necesidades inmediatas de atención en el país en la que se desarrolla.

Quienes conforman la alta dirección, en definitiva, son los responsables de gestionar estratégica y operativamente una organización y sus proyectos. El papel como directivos públicos está considerado como de carácter estratégico, puesto que debe proveer nuevas formas de definición de responsabilidades específicas: tanto entre política y gestión pública, como entre gestión pública y burocracias.

Es aquí donde es de suma importancia la diferenciación de estos cuatro temas cruciales, los cuales pueden ser clave del éxito o el fracaso de la incidencia y creación de políticas públicas que resolverán los enigmas y retos de nuestras instituciones. Sin embargo, diferenciar lleva, no a la separación directa, sino a la clarificación de posiciones y roles de operación que favorecerán el rendimiento organizacional, ya que ambos temas (lo político y la dirección) están intrínsecamente relacionadas.

Actualmente, en el ámbito médico, la alta dirección debe percibirse como un agente de cambio, como principal promotor del compromiso y motivación del trabajo en equipo de una organización, donde debe ponerse particular atención en el clima organizacional que se lleva a cabo, para poder detectar los puntos rojos que pudieran interferir en el éxito de las organizaciones.

Uno de los temas más importantes en los que la alta dirección debe incidir para transformar las políticas públicas en México es el diagnóstico y control del asma, una enfermedad que, como se ha comentado amplia y acertadamente en esta obra, tiene una alta prevalencia, tanto en el país como en el mundo. De acuerdo con el artículo "El asma infantil: un importante problema de salud pública",¹ el asma en México "se ubica dentro de las primeras 20 causas de enfermedad, y del total de casos registrados, cerca del 30% se presenta en el grupo de 5 a 14 años de edad (población escolar)."

Sin embargo, las causas del incremento en la prevalencia del asma no son muy claras aún; una de las explicaciones más aceptada la constituyen los factores ambientales (exposición al humo del tabaco, pólenes, mascotas en el hogar en los primeros años de vida, contaminantes atmosféricos, plaguicidas, entre otros), así como los relacionados con los diversos estilos de vida (dieta, ejercicio), los cuales modifican la respuesta inmunológica, principalmente en la etapa prenatal o en los primeros años de vida, periodos más susceptibles para que ocurran estos cambios.¹


Derivado de lo anterior, las principales brechas en la atención del asma en nuestro país son: el acceso desigual al diagnóstico y tratamiento; las diferencias en la atención por cuestiones socioeconómicas, étnicas y de edad; la comunicación incompleta entre los niveles de atención primario, secundario y terciario; la falta de conocimiento y concientización sobre el asma entre el personal de salud; la discordancia entre la evidencia científica más reciente y el tratamiento aplicado a los pacientes; la falta de comunicación y educación a los pacientes; las diferencias en la priorización del asma contra otras enfermedades crónicas, y las brechas entre la prescripción de medicamentos, el monitoreo del apego y el uso de inhaladores.²

La inquietud por las cuestiones de falta de diagnóstico oportuno y el deficiente tratamiento de la enfermedad destacan entre las principales causas que permiten la persistencia de la enfermedad en los pacientes mexicanos, al mismo tiempo que se tienen ubicados los principales problemas técnicos. Por lo anterior, basta con la iniciativa, voluntad y ejecución política de los mandos legislativos y ejecutivos para escuchar a los profesionales de la salud y los pacientes de esta enfermedad para encontrar de manera dialógica una solución a este y otros problemas de salud.²

Ante todo esto, es crucial que las instituciones de salud participen en la creación de políticas públicas que logren resolver la problemática general entre la atención, prevención y tratamiento de esta patología, recalcando que la alta dirección es el eslabón principal para la ejecución de cada uno de los pasos a seguir en la administración pública.

Fuentes consultadas

1.- Barraza Villarreal, A. El asma infantil: un importante problema de salud pública. En *La Unión de Morelos*, 22 de enero de 2018.



2.- Ramírez Barba, EJ, Zepeda Martínez L, Escudero Fabre MC et al. Proposición con punto de acuerdo por el que se exhorta a la Secretaría de Salud y a sus homologas en las entidades federativas, a realizar diversas acciones a favor del combate del asma para su mejor atención en diversos grupos poblaciones vulnerables, a cargo del diputado federal, Éctor Jaime Ramírez Barga, del grupo parlamentario del Partido Acción Nacional. Senado de la República, 25 de mayo de 2022.

Este libro llega a la comunidad médica, gracias a :

