



MESA ASMA

Aspectos diferenciales en el diagnóstico y tratamiento del asma con limitación crónica al flujo aéreo

L.M. Entrenas Costa

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Introducción

Definir es, empleando los términos del diccionario de la real academia, “fijar con claridad, exactitud y precisión la significación de una palabra o la naturaleza de una persona o cosa”¹. Pero cuando analizamos las distintas definiciones del asma que se han realizado en los 50 años que han transcurrido entre la del simposio Ciba² de 1959 y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)³ de 2009, veremos que no hemos logrado una que sea exacta y precisa, es decir que incluya sin ningún género de duda a todos los individuos, y solo a ellos, que padecen asma.

A esto se suma el hecho de emplear como eje central de todos los algoritmos diagnósticos la espirometría, que trata de identificar a los pacientes por la consecuencia (la obstrucción) en vez de por el hecho patogénico fundamental (la inflamación), obligando a plantear el diagnóstico diferencial del asma dentro del espectro de las enfermedades obstructivas de la vía aérea, especialmente con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A priori, esta diferenciación no debería representar un problema si nos atenemos a la definición que se hace de ambas entidades en las guías de práctica clínica, puesto que en el asma, existe “una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible”³, mientras que la EPOC “se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo”⁴. Esto es aceptable si nos atenemos a los fenotipos “puros”, pero en ambos casos existe una gran variabilidad de pacientes, por lo que no es difícil encontrar diferente grado de solapamiento entre ambas: hay asma con obstrucción que no revierte y EPOC con cierto grado de reversibilidad.

El objetivo de la presente revisión es tratar de aportar elementos suficientes para diagnosticar correctamente a los pacientes con asma que presentan obstrucción persistente.

Asma y EPOC, ¿un origen común?

La idea de una superposición de ambas entidades no es nueva, ya que hacia mediados de los años sesenta Orie et al⁵ formulan la hipótesis de que ambas entidades tienen un origen común, pudiendo ser consideradas como expresiones diferentes de una sola enfermedad en la que los factores genéticos (predisposición a la atopía e hiperreactividad) y el medio ambiente (exposición al humo del tabaco) son capaces de decantar el cuadro clínico hacia una u otra entidad. Este planteamiento, conocido como hipótesis holandesa, no ha sido totalmente abandonado por la comunidad científica y, con variaciones más o menos sustanciales⁶, podemos afirmar que aún sigue vigente, aunque el conocimiento de los factores de riesgo y las diferencias en la presentación clínica, pronóstico y tratamiento han originado guías de práctica clínica separadas para cada entidad^{3,4}, sin que exista consenso unánime sobre si asma y EPOC constituyen dos enfermedades separadas con características clínicas comunes o si, por el contrario, representan la misma enfermedad con múltiples fenotipos (fig. 1). Y en esta última circunstancia no sería descabellado pensar que un individuo determinado presentara rasgos de las dos enfermedades. Soriano et al⁷, utilizando bases de datos norteamericanas y británicas, encuentran que hasta el 17% de los pacientes con diagnóstico de asma, bronquitis crónica o enfisema participan de, al menos, dos entidades, incrementándose la proporción con la edad de los pacientes, lo que nos llevaría a plantear si los pacientes con asma de larga evolución están destinados a desarrollar obstrucción no reversible, es decir, una EPOC. En estudios epidemiológicos de enfermedades obstructivas, los pacientes adultos con asma tuvieron hasta 12 veces mayor riesgo de desarrollar EPOC que los no asmáticos con similar consumo de tabaco⁸.

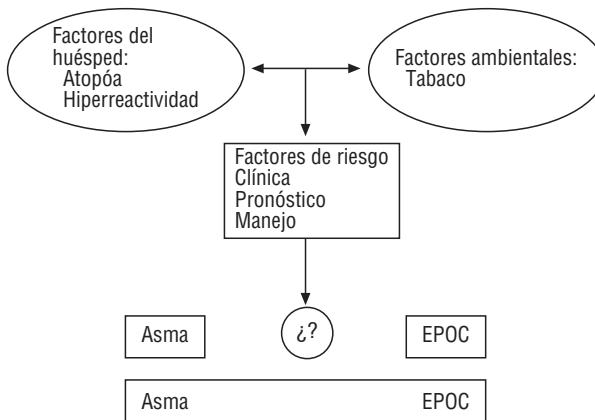


Figura 1 La interacción de factores genéticos y ambientales matizada por los factores de riesgo y las diferencias en la presentación clínica, pronóstico y tratamiento originan o bien dos enfermedades separadas con características clínicas comunes, o representan la misma enfermedad con múltiples fenotipos.

Cada una de las dos entidades, asma y EPOC, tienen sus propias características que en el fenotipo “típico” la hacen fácilmente identificable (fig. 2). Así, el paciente asmático suele tener una enfermedad alérgica, ser joven, presentar en la espirometría forzada una obstrucción reversible, un infiltrado inflamatorio eosinofílico y una respuesta clínica favorable a los glucocorticoides inhalados. Por el contrario, el paciente con EPOC tiene antecedentes de tabaquismo, es de mayor edad, presenta una obstrucción no reversible con un descenso progresivo del FEV1 y un infiltrado inflamatorio de tipo neutrofílico junto con una expectativa de supervivencia menor. Sin embargo, no es infrecuente encontrar pacientes con asma que presentan evolutivamente un descenso acelerado del FEV1 (generalmente asociado a tabaquismo activo) al igual que pacientes con EPOC con cierto grado de respuesta al tratamiento. Por ello, existen referencias que apuntan hacia una reevaluación de los conceptos de ambas enfermedades en el sentido de considerar que pueden coexistir en el mismo paciente⁹.

Sin embargo, para el clínico, y pese al interés que pueda tener el origen de una obstrucción no totalmente reversible, en muchas ocasiones es difícil de establecer con seguridad el diagnóstico exacto.

Factores de riesgo

El tabaco se relaciona con ambos procesos, especialmente con la EPOC. Para el asma con tabaquismo activo, los factores que predicen un FEV1 disminuido son la coexistencia de una IgE alta, eosinofilia e hiperreactividad bronquial.

Clínica

Los síntomas que presentan los pacientes con obstrucción no totalmente reversible, debida a asma o a EPOC, son comunes para ambos procesos y no son útiles para establecer un diagnóstico diferencial por sí solos, ya que tanto su sensibilidad como su especificidad son muy limitadas⁹.

Técnicas de imagen

La radiología de tórax no suele aportar datos específicos que ayuden a un diagnóstico diferencial. La tomografía axial computarizada con técnica de alta resolución tampoco ha mostrado datos capaces de correlacionar los hallazgos de imagen con las alteraciones histológicas¹⁰.

Exploración funcional¹¹

Las pruebas de función pulmonar muestran una obstrucción típicamente reversible en el asma, aunque esta puede no ser total, especialmente cuando la evolución clínica ha sido larga. Sin embargo, la reversibilidad no es total en la EPOC, lo que puede causar confusión. Generalmente, en el asma con obstrucción persistente, la rama inspiratoria de la curva flujo/volumen muestra una concavidad, como en la EPOC, pero en estos pacientes, al final de la curva de la espiración forzada el flujo es menor que en la curva a volumen corriente (queda por debajo), como muestra la figura 3.

La capacidad inspiratoria estima el atrapamiento aéreo que existe en la EPOC y en el asma con obstrucción crónica. En la EPOC grave, durante el ejercicio, la capacidad inspiratoria se encuentra disminuida, dado que la obstrucción causa un incremento del volumen de reserva inspiratorio.

El pico inspiratorio de flujo puede ser útil en ambos procesos y para monitorización en asma, pero no se emplea en la EPOC porque se trata de un defecto fundamentalmente de las vías periféricas.

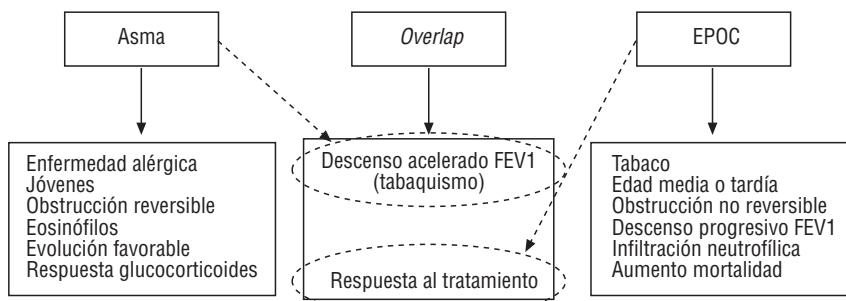


Figura 2 La figura muestra las características del fenotipo “típico” de asma y EPOC. Sin embargo, hay pacientes con asma que presentan evolutivamente un descenso acelerado del FEV1 (por tabaquismo activo) al igual que pacientes con EPOC con cierto grado de respuesta al tratamiento.

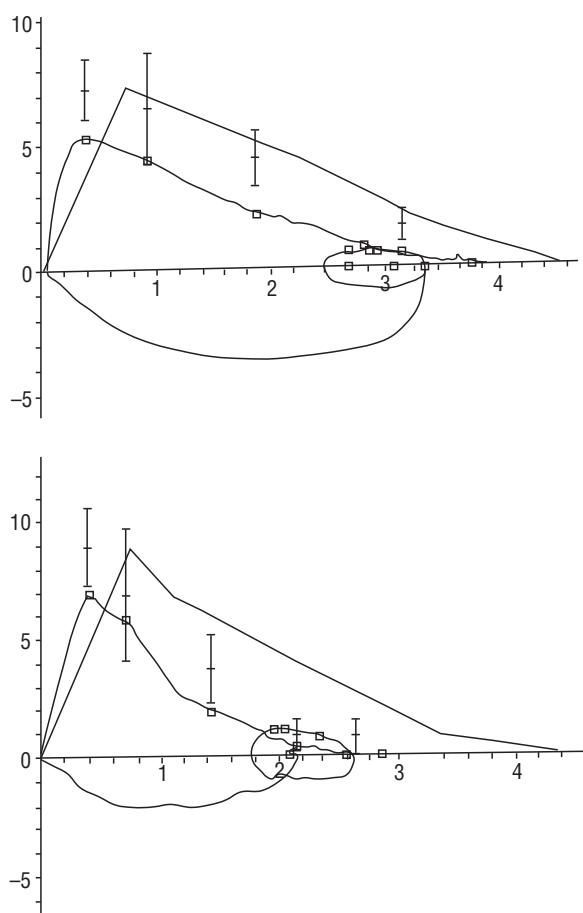


Figura 3 La figura muestra dos curvas flujo/volumen de un paciente con EPOC (izquierda) y un asma con obstrucción no reversible (derecha). En la curva de la EPOC, al final de la espiración forzada, el flujo es menor que el de la curva que realiza el paciente a volumen corriente (quedan por debajo).

Marcadores de la inflamación

Tanto el asma como la EPOC son dos entidades inflamatorias, como se indica en las definiciones que figuran en sus guías^{3,4}, exhibiendo cada una un patrón inflamatorio característico¹². Mientras que en el asma las células inflamatorias predominantes son los eosinófilos, mastocitos y linfocitos T CD4+, en la EPOC son los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T CD8+. Para saber si el patrón inflamatorio puede ayudar a distinguir el asma de la EPOC cuando en la espirometría existe una obstrucción no reversible, Fabbri et al¹³ estudiaron a 46 pacientes con historia de asma o EPOC pero con similar grado de obstrucción, encontrando que el porcentaje de eosinófilos tanto en esputo como en lavado broncoalveolar es el mejor predictor de asma.

Igual ocurre con los mediadores bioquímicos y las distintas citoquinas inflamatorias¹⁴. En el asma, las predominantes son el leucotrieno B4, la histamina y las interleucinas 4, 5 y 13, mientras que en la EPOC son el leucotrieno B4, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 8.

Tratamiento: ¿qué fármaco para qué tipo de paciente?

Cuando se analizan las guías de tratamiento del asma³ o de la EPOC⁴ encontramos que las recomendaciones se basan en referencias bibliográficas, generalmente ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y con un gran número de pacientes que aportan evidencia científica. Pero estos ensayos tienen unos criterios de inclusión de pacientes muy restrictivos ya que, en el caso del asma bronquial, exigen una clara reversibilidad, mientras que para la EPOC la obstrucción debe de ser fija. A modo de ejemplo, en la selección de pacientes del estudio GOAL¹⁵ se exigía “demostrar una mejoría del FEV1 tras la inhalación de un broncodilatador de acción corta del 15% o más y 200 ml”, mientras que en el Uplift¹⁶ “el FEV1 debía de ser del 70% o menos tras la inhalación de 80 µg de ipratropio y 400 µg de albuterol”. Por ello, podemos concluir que estos pacientes con asma y obstrucción no reversible, o EPOC con cierto grado de reversibilidad, no se encuentran fielmente representados en las guías de tratamiento, aunque, posiblemente, el uso de tratamientos aprobados solo para la EPOC como los anticolinérgicos, que también han demostrado su eficacia en asmáticos no controlados¹⁷, puedan apuntar hacia nuevas opciones de tratamiento para este grupo de pacientes.

En conclusión, los principales procesos que cursan con obstrucción de la vía aérea (asma y EPOC) presentan fenotipos muy diferentes pero con un alto grado de solapamiento en síntomas y patogenia, existiendo varias hipótesis que proponen contemplarlas como un solo proceso. Sea común o no, el solapamiento puede originarse por el hecho de desarrollarse ambas tras un proceso inflamatorio diferente en cada caso, pero que afecta a estructuras similares y, para la práctica clínica habitual, sin unas herramientas capaces de medir la inflamación y su tipo de manera accesible constituye todo un reto.

Bibliografía

- Diccionario de la lengua española. Real Academia Española. Vigésima segunda edición. Disponible en URL: <http://buscon.rae.es>.
- Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax. 1959;14:286-99.
- Área Asma de SEPAR. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Luzán 5, S.A. de Ediciones. Madrid; 2009. Disponible en URL: <http://gemasma.com>.
- Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. Disponible en URL: <http://www.separ.es>.
- Orie NGM, Sluiter HJ, de Vries K, et al. The host factor in bronchitis. En: Orie NGM, Sluiter HJ, eds. Bronchitis an International Symposium. Assen, Netherlands: Royal vanGorcum; 1961.
- Martinez FD. Asthma treatment and asthma prevention: A tale of 2 parallel pathways. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:30-3.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. Chest. 2003;24:474-81.
- Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest. 2004;126:59-65.

9. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
10. Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezzo H, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:45-51.
11. Mishima M. Physiological Differences and Similarities in Asthma and COPD Based on Respiratory Function Testing. *Allergol Int*. 2009;58:333-40.
12. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:819-27.
13. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:418-24.
14. Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences From Asthma. *Chest*. 2000;117:10S-4S.
15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
16. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
17. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1715-26.