



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



SECCIÓN BIBLIOGRÁFICA

Selección bibliográfica: asma

C. Cisneros Serrano^a, E. Arias Arias^b y J. Fernández-Lahera^c

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Tratamiento. Treatment

Petsky HL, Cates CJ, Lasserson, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al.

A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils).

Thorax. 2012;67:199-208.

En este trabajo, los autores se plantean una revisión sistemática sobre los ensayos que evalúan la eficacia de un tratamiento del asma basado en la medida de parámetros de inflamación: FENO y recuento de eosinófilos en esputo inducido. Para ello, realizan una revisión en la literatura a fecha de febrero de 2009, seleccionando 2 estudios en adultos y 4 en niños que utilizan el FENO, así como 3 estudios en adultos que utilizan el esputo inducido como guía para el ajuste del tratamiento.

Según los resultados de la revisión sistemática, los adultos que recibieron tratamiento basado en la medición de los eosinófilos en esputo tuvieron menos exacerbaciones de asma que los de la estrategia tradicional (grupo control) (52 frente a 77 pacientes con ≥ 1 exacerbación en el periodo de estudio, $p = 0,0006$). Así mismo, no encontraron diferencias significativas en el número de exacerbaciones, entre los grupos tratados con la estrategia basada en la medición del FENO y los controles. Sí observaron que la dosis diaria de corticoides inhalados al final del periodo de estudio resultó ser menor de forma significativa en el grupo de los adultos que habían recibido tratamiento guiado por FENO (diferencia media de 450,03 μg , 95% CI 676,73 a 223,34; $p < 0,0001$). Sin embargo, en el caso de los niños, ocurría lo contrario, un aumento en la dosis diaria final de corticoides inhalados en el grupo de FENO.

Los autores concluyen que el tratamiento del asma guiado por el recuento de eosinófilos en esputo es efectivo en cuanto a la reducción del número de exacerbaciones de asma. Sin embargo, en el caso del tratamiento guiado por la medición de FENO no se ha encontrado efectividad en cuanto a los resultados obtenidos. Por tanto, según los autores y con los resultados mostrados en la fecha de la revisión, no existe justificación suficiente para la recomendación del uso de forma rutinaria, tanto del esputo inducido (por la dificultad técnica que supone) como del FENO en la práctica clínica habitual.

Comentado por: C. Cisneros Serrano

Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al.

Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma.

Thorax. 2011;66:937-41.

Con el objeto de evaluar si una dosis a alta concentración de O_2 causa un incremento de la pCO_2 en las "exacerbaciones graves de asma" (pacientes con diagnóstico previo de asma, clínica compatible con la misma y un $\text{FEV1} \leq 50\%$ del predicho), los autores realizan un ensayo clínico randomizado (no ciego) en 106 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de tres hospitales por exacerbación asmática, para recibir durante el periodo de una hora y a la vez que se suministra tratamiento médico adecuado según las guías para dicho episodio, o bien O_2 a un flujo de 8 l/min mediante una mascarilla de concentración moderada (FiO_2 entre

0,4-0,78) u O₂ titulado por pulsioxímetro cada 5 minutos, para alcanzar una SatO₂ entre 93-95%, solo en aquellos pacientes en que la Sat basal fuera ≤ 92%; midiendo posteriormente la pCO₂ transcutánea.

Observaron que, el porcentaje de sujetos con un incremento de la pCO₂ transcutánea ≥ 4 mm Hg a la hora, era significativamente superior en el grupo que recibió O₂ a alto flujo (44% frente a 19%) (RR 2,3), con un incremento de ≥ 8 mm Hg (22% frente a 6%) (RR 3,9). Los 10 pacientes con pCO₂ ≥ 45 mmHg recibieron O₂ a alto flujo, y de ellos 5, tenían un aumento de ≥ 10 mmHg.

Los autores llegan a la conclusión de que la oxigenoterapia a altas concentraciones produce un incremento en la pCO₂ transcutánea clínicamente significativo en los pacientes con exacerbación grave de asma. Y recomiendan un régimen de administración de O₂ basado en la titulación de la Sat de O₂ en el caso de las exacerbaciones graves de asma, y solo en aquellos sujetos con hipoxemia, con el objeto de revertir la misma sin causar hipercapnia.

Comentado por: C. Cisneros Serrano

Hashimoto S, Ten Brinke A, Roldaan AC, van Veen IH, Möller GM, Sont JK, et al.
Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial.
Thorax. 2012;66:514-20.

En el siguiente trabajo, los autores se proponen investigar si, utilizando una herramienta vía internet basada en la monitorización en el domicilio del enfermo recogiendo: síntomas (mediante cuestionario); función pulmonar (mediante espirómetro de mano) y medición de FENO (portátil); facilitaría el descenso gradual de la dosis de corticoides orales sin riesgo de empeoramiento del asma ni deterioro en la calidad de vida del enfermo. Para ello, realizan un estudio prospectivo, multicéntrico, de 6 meses de duración y randomizan a 95 pacientes con asma córtico-dependiente en dos brazos: estrategia de pauta descendente de corticoides según tratamiento convencional y la estrategia basada en la monitorización vía internet. En el grupo de tratamiento convencional los pacientes son evaluados cada mes por su neumólogo habitual que realizará dicho ajuste en base a lo establecido en la GINA, pero también registran en la página web, tanto la dosis diaria de corticoides como los parámetros de función pulmonar, datos estos a los que únicamente la enfermera del estudio tiene acceso.

En el grupo de internet el paciente dispone de un diario electrónico, y un acceso a una página web donde quedan registrados sus datos y recibe instrucciones semanalmente de cómo subir o bajar la dosis de corticoide oral de acuerdo con el algoritmo prediseñado. En este se establece un ajuste de dosis atendiendo a criterios de descenso o ascenso en < o > 10 ppb o del 10% respecto al previo de FENO y de cambios en la puntuación del ACQ de > o < 0,5 puntos (diferencia mínimamente significativa).

Utilizando esta estrategia, los autores observan un ahorro de las dosis totales de corticoides orales al final del estudio, sin que se produzca deterioro clínico ni funcional de los pa-

ciente, por lo que concluyen que dicha herramienta es superior a la convencional en cuanto a la reducción en el consumo final de corticoides.

Comentado por: C. Cisneros Serrano

Bateman E, Kornmann I, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM.
Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma.
J Allergy Clin Immunol. 2011;128:315-22.

Se presenta un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y en grupos paralelos, para valorar la eficacia y seguridad de un broncodilatador anticolinérgico de vida media larga (tiotropio). Se randomizaron 388 pacientes de 18 a 67 años, asmáticos y con genotipo B16-Arg/Arg (en los que está demostrado mayor riesgo de efectos adversos al uso de agonistas β₂) que estaban en tratamiento con ICS en dosis de 400-1000 μg de budesonida. Se randomizaron a 16 semanas de tiotropio (respimat) 2 × 2,5 μg diario y placebo de salmeterol; otro grupo con salmeterol (MDI) 2 × 2,5 μg 2 veces al día con placebo de tiotropio y un tercer grupo de placebo de tiotropio y de salmeterol. El tiotropio demostró ser no inferior al salmeterol en el mantenimiento de la función pulmonar, medida por los valores de PEF matinal, en pacientes cuyos síntomas no estaban controlados con moderadas/altas dosis de corticoides inhalados.

Comentado por: E. M. Arias Arias

Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al.
Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial.
J Allergy Clin Immunol. 2011;128:308-314.

Se trata de un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 meses de duración que evalúa la eficacia y seguridad de añadir tiotropio a pacientes con asma severa no controlada que están recibiendo corticoides inhalados a altas dosis y LABA. Se randomizaron 107 pacientes a tres grupos; tiotropio (respimat) 5 μg, 10 μg y a placebo. Tiotropio demostró ser más eficaz que placebo en la mejora del FEV1 *trough* y el FEV1 medido a las tres horas de la administración del broncodilatador sin existir diferencias entre los grupos de 5 y 10 μg. En el análisis por subgrupos la mejoría fue mayor en el grupo con FEV1 previo, menor en el grupo con antecedentes de exposición a tabaco y en los que se objetivó una mayor reversibilidad en la prueba broncodilatadora. El tamaño y la duración del estudio no permitieron encontrar diferencias en el uso de medicación de rescate.

Comentado por: E. M. Arias Arias

McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, et al.
Telehealthcare for Asthma: a Cochrane review.
 CMAJ. 2011. DOI: 10.1503/cmaj.101146

El objetivo de este estudio es hacer una revisión sistemática para valorar la eficacia de intervenciones a distancia (telecuidados) en pacientes con asma en términos de calidad de vida, visitas a urgencias e ingresos en hospital por exacerbación. Se incluyeron ensayos controlados randomizados obtenidos de las bases de datos (registro central de la Cochrane, medline, embase, cinahl y psycinfo) de niños y adultos. Se identificaron 525 *abstract* y finalmente se incluyeron 21 ensayos. El impacto de la telemedicina en la calidad de vida se hizo valorando el cuestionario Juniper. Los resultados no demostraron mejoras en la calidad de vida en cuanto al impacto de los tele-cuidados, aunque se objetivó una mejora potencial en el riesgo de ingreso en pacientes con asma más severo. La mayoría de los estudios analizados utilizaban teléfono, internet o mensajes de texto como medio de comunicación con el paciente. Se concluye la necesidad de más estudios para un análisis coste-efectividad.

Comentado por: E. M. Arias Arias

Etiopatogenia. Pathogenesis

Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al.
Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome.
 J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60.

Las diferencias que podemos encontrar en pacientes asmáticos en cuanto a sus síntomas, exacerbaciones, desencadenantes, función pulmonar o patrón inflamatorio predominante hacen que podamos contemplar el asma más como un síndrome que como una enfermedad.

En este artículo, los autores profundizan en el concepto de endotipo para diferenciar subtipos de asma en función del mecanismo fisiopatológico de base, a diferencia del concepto de fenotipo que se fundamenta en observaciones clínicas. En la definición de cada endotipo se incluyen siete variables: biomarcadores, manifestaciones clínicas, función pulmonar, genética, histopatología, epidemiología y respuesta al tratamiento. No se incluyen variables de comorbilidad, gravedad, adherencia al tratamiento, tabaquismo o factores psicológicos. Para clasificar a un paciente dentro de un endotipo debe cumplir al menos 5 variables. También señalan que pueden existir interrelaciones, así los fenotipos asmáticos pueden estar presentes en más de un endotipo y los endotipos pueden contener más de un fenotipo. Emplean como método estadístico un análisis *cluster*.

Proponen seis endotipos diferentes de asma en función de su mecanismo patogénico:

1) Intolerancia a la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (provocado por un aumento de los leucotrienos).

- 2) Aspergilosis broncopulmonar alérgica (relacionada con la colonización de la vía aérea por *Aspergillus fumigatus* y el desencadenamiento de una reacción de hipersensibilidad).
- 3) Asma alérgica en adultos (mecanismo: inflamación por Th2).
- 4) Niños con índice predictivo de asma elevado (también por inflamación Th2, desde muy corta edad).
- 5) Asma grave eosinofílica de inicio tardío (sin componente atópico, frecuentemente asma refractaria).
- 6) Asma del esquiador (provocado por aire frío, esfuerzo intenso y posible infección vírica).

Finalizan señalando que los diferentes tratamientos existentes y los tratamientos futuros para el asma se podrán adecuar y dirigir más selectivamente en función de cada endotipo.

Comentado por: J. Fernández-Lahera Martínez

Diagnóstico. Diagnosis

Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al.
Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI).
 Thorax. 2011;66:910-7.

Se trata de un consenso realizado por la iniciativa europea *The Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes* (U-BIOPRED) mediante un estudio de biología de sistemas que establece un algoritmo para diferenciar los conceptos de asma refractaria y asma de difícil control.

El algoritmo consta de varios apartados para revisar en el orden establecido. Así, ante un paciente mal controlado con más de dos exacerbaciones al año, en primer lugar se constatará que tiene un tratamiento correcto con dosis altas de corticoides inhalados y/o corticoides orales. Después se confirmará el diagnóstico de asma seguido de una observación de la correcta utilización de los inhaladores y evaluación de la adherencia terapéutica. En el siguiente escalón se descartará el solapamiento con otras patologías. A continuación, se descartará que el paciente esté expuesto a agentes sensibilizantes tanto en su puesto de trabajo como en su domicilio. Se revisará su tratamiento habitual comprobando que no tome fármacos que provoquen broncoconstricción y que su comorbilidad está correctamente tratada. Tras revisar estos pasos, si el paciente ha sido tratado durante más de seis meses y la respuesta ha sido mala estamos ante un asma refractaria. En el caso afirmativo de encontrarse presente alguno de los factores señalados en los diferentes escalones del algoritmo nos encontraríamos ante un asma de difícil control.

Comentado por: J. Fernández-Lahera Martínez

Fisiopatología. Pathophysiology

Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al.

Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma.

N Engl J Med. 2011;364:2006-15.

En estudios previos se ha atribuido a la inflamación como principal responsable del remodelado de la vía aérea que tiene lugar en el asma. En este artículo se parte de la hipótesis de que puedan existir otros mecanismos independientemente de la inflamación que pueda favorecer dicho remodelado, como es el caso de la broncoconstricción.

Se trata de un estudio prospectivo, randomizado, controlado de pacientes con asma leve con test cutáneos positivos, prueba de provocación con metacolina positiva y no fumadores. Se estudiaron sus características antes y después de realizar una prueba de provocación diferenciándose cuatro grupos en función de la exposición inhalada: alérgeno, meta-

colina, salino y metacolina precedida de albuterol. Se hicieron tres consecutivas inhalaciones separadas 48 horas entre sí. Se realizaron lavado broncoalveolar y biopsia bronquial antes y después de las pruebas de provocación. En las biopsias de los expuestos al alérgeno se observaron broncoconstricción (incrementos del grosor del colágeno subepitelial, de las células epiteliales mucosas, de la expresión de TGF- β que estimula a los miofibroblastos y de la proteína Ki67) e inflamación eosinófila. En los expuestos a metacolina solo broncoconstricción sin inflamación eosinófila. En los grupos control (expuestos a salino y albuterol-metacolina) no se apreciaron broncoconstricción ni inflamación. En el grupo albuterol-metacolina la administración previa de albuterol ejerció un efecto preventivo de la broncoconstricción.

En conclusión, este estudio demuestra que repetidos episodios de broncoconstricción promueven el remodelado de la vía aérea y los autores sugieren que la prevención de la broncoconstricción (como otro mecanismo más implicado, además de la inflamación) podría evitar el remodelado.

Comentado por: J. Fernández-Lahera Martínez