

ASMA

REVISTA DE

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Con la colaboración de



Problemas psicológicos y asma
Asma bronquial en el anciano
Farmaeconomía aplicada al asma
Solapamiento de asma grave y déficit de
alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso
Premios comunicaciones Congreso Separ 2018

SEPAR Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR



VOL. 3 / Nº 3 / AÑO 2018

ASMA

REVISTA DE

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Órgano Oficial de la Sociedad Española
de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidente

Dr. Carlos A. Jiménez-Ruiz
(Madrid)

Vicepresidente Cirujano Torácico

Dr. Ramón Moreno Balsalobre
(Madrid)

Vicepresidente Neumólogo

Dr. Germán Peces-Barba Romero
(Madrid)

Secretaria General

Dra. Marina Blanco Aparicio (A
Coruña)

Vicesecretario-Tesorero

Dr. Segismundo Solano Reina
(Madrid)

Coordinadores de Área

Área de Asma

Dr. Francisco Javier Álvarez
Gutiérrez (Sevilla)

Área de Circulación Pulmonar

Dr. Luis Jara Palomares (Sevilla)

Área de Cirugía Torácica

Dr. Íñigo Royo Crespo
(Zaragoza)

Área de Enfermería Respiratoria

D.E. Paz Vaquero Lozano
(Madrid)

Área de Enfermedades Pulmonares

Intersticiales Difusas (EPID)

Dr. José Antonio Rodríguez
Portal (Sevilla)

Área de Enfermedades Pulmonares

Obstructivas Crónicas (EPOC)

Dr. José Luis López-Campos
Bodineau (Sevilla)

Área de Enfermedades Respiratorias

de Origen Ocupacional y

Medioambiental (EROM)

Dra. Isabel Inés Urrutia Landa

(Vizcaya)

Área de Fisioterapia Respiratoria

D.F. Antonio Tomás Ríos Cortés
(Murcia)

Área de Neumología Pediátrica

Dr. Antonio Moreno Galdó
(Barcelona)

Área de Oncología Torácica

Dr. Juan Carlos Trujillo Reyes
(Barcelona)

Área de Tabaquismo

Dr. Jaime Signes-Costa Miñana
(Valencia)

Área de Técnicas y Trasplante

(TyT)

Dr. Felipe Andreo García
(Barcelona)

Área de Tuberculosis e Infecciones

Respiratorias (TIR)

Dr. David de la Rosa Carrillo
(Barcelona)

Área de Trastornos Respiratorios

del Sueño – Ventilación Mecánica

– Cuidados Respiratorios Críticos

(TRS-VM-CRC)

Dra. Olga Mediano San Andrés
(Guadalajara)

Comité Editorial

Editor Jefe

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez
(Sevilla)

Editores Asociados

Joan Serra Batlles
(Barcelona)

Rocío García García
(Madrid)

Ana Gómez-Bastero Fernández
(Sevilla)



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR

Con la colaboración de



Redacción y administración:
EDITORIAL RESPIRA SEPAR
© Copyright 2016 Sociedad Española de
Neumología y Cirugía Torácica
© Copyright 2016 Editorial Respira
Reservados todos los derechos.

EDITORIAL RESPIRA, a los efectos pre-
vistas en el artículo 32.1 párrafo segundo del
vigente TRLPI, se opone de forma expresa
al uso parcial o total de las páginas de Re-
vista de Asma con el propósito de elaborar
resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribu-
ción, comunicación pública o transforma-
ción de esta obra sólo puede ser realizada con
la autorización de sus titulares, salvo excep-
ción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO
(Centro Español de Derechos Reprográfi-
cos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar
o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Editorial Respira ni la Sociedad Española
de Neumología y Cirugía Torácica ten-
drán responsabilidad alguna por las lesiones
y/o daños sobre personas o bienes que sean
el resultado de presuntas declaraciones difa-
matorias, violaciones de derechos de pro-
piedad intelectual, industrial o privacidad,
responsabilidad por producto o negligencia.
Tampoco asumirán responsabilidad alguna
por la aplicación o utilización de los méto-
dos, productos, instrucciones o ideas descri-
tos en el presente material. En particular, se
recomienda realizar una verificación inde-
pendiente de los diagnósticos y de las dosis
farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a
los estándares éticos (médicos), su inclusión
en esta publicación no constituye garantía
ni refrendo alguno de la calidad o valor de
dicho producto, ni de las afirmaciones reali-
zadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profe-
sional. Sección Ciencias de la Salud.

Editorial Respira no asume responsabilidad
alguna por cualquier lesión y/o daño sufri-
dos por personas o bienes por la utilización
de los productos o por el uso o aplicación
de terapias, métodos, instrucciones o ideas
contenidos en la presente obra. Además,
Editorial Respira expresamente advierte de
que en cada caso concreto, la utilización o
aplicación de dichos productos, terapias,
métodos o ideas, sólo debe llevarse a cabo
tras una verificación individualizada e inde-
pendiente, por parte de personal legalmente
habilitado para ello, de los diagnósticos y de
las posologías de los fármacos.

Suscripciones y atención al cliente:
EDITORIAL RESPIRA
C/ Provença, 108, bajos 2ª
08029 Barcelona - ESPAÑA
Tel. 934 878 565 / Fax 934 107 120
e-mail: secretaria@separ.es

Protección de datos: Editorial Respira SEPAR
declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica
15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de
Datos de Carácter Personal.

ISSN: 2604-563X
Deposito legal: B 21.455-2018

Sin perjuicio de la financiación que Pfizer ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. Por consiguiente, Pfizer respeta la independencia del autor o autores y no asume responsabilidad alguna, presente o futura sobre el contenido de la Revista de Asma.

SUMARIO

AÑO 2018 / VOLUMEN 3 - NÚMERO 3

75 PROBLEMAS PSICOLÓGICOS Y ASMA

75 Resumen

75 Introducción

75 Asma y trastornos de ansiedad

78 Asma y depresión

79 Asma y trastornos por trauma y estrés

79 Asma y consumo de sustancias

79 Conclusiones

80 Bibliografía

82 ASMA BRONQUIAL EN EL ANCIANO

82 Resumen

82 Introducción

82 La importancia de la edad de inicio del asma

84 Características generales del asma en el anciano

85 Comorbilidades en el asma del anciano

86 Manejo terapéutico del asma del anciano

86 Bibliografía

89 FARMACOECONOMÍA APLICADA AL ASMA

89 Resumen

89 Introducción

90 Análisis de evaluación económica en asma

91 Principales estudios españoles de coste del asma

92 Recientes datos del impacto del asma grave

95 Bibliografía

96 SOLAPAMIENTO DE ASMA GRAVE Y DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

96 Resumen

96 Introducción

97 Caso clínico

99 Discusión

100 Bibliografía

103 PREMIOS COMUNICACIONES CONGRESO SEPAR 2018

Problemas psicológicos y asma

– Amparo Belloch

Catedrática de Psicopatología. Universitat de València.
Valencia, España. Especialista en Psicología Clínica

.....
Asma bronquial en el anciano

– Maria Climent
– Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset.
Valencia, España

.....
Farmacoeconomía aplicada al asma

– Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset.
Valencia, España

Solapamiento de asma grave y déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

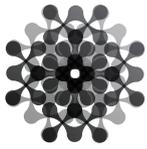
– Rocío García García
– Rocío Magdalena Díaz-Campos

Unidad Multidisciplinar de Asma. Servicio de Neumología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

.....
Premios Comunicaciones Congreso SEPAR 2018

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de esta presentación refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con la opinión de los laboratorios propietarios/comercializadores de las correspondientes moléculas/productos. Se ha solicitado que el contenido sea veraz, preciso, equilibrado y no engañoso, y que se apoye en datos científicos relevantes.

Toda la información presentada es acorde en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias correspondientes.



Problemas psicológicos y asma

Autora

Amparo Belloch

Catedrática de Psicopatología. Universitat de València. Valencia, España
Especialista en Psicología Clínica

Correspondencia

Amparo Belloch
Departamento de Psicología de la Personalidad
Facultad de Psicología, Universitat de València
Avda. Blasco Ibáñez, 21. Valencia 46010, España
Tel.: 963 983 439. Fax: 963 864 669
E-mail: amparo.belloch@uv.es

Resumen

Uno de los tópicos de la investigación sobre asma es su elevada coocurrencia con algunas modalidades de trastornos mentales y del comportamiento. Este tópico lo vienen confirmando los estudios epidemiológicos, que muestran una prevalencia mayor de trastornos mentales en la población de personas con asma que la que se encuentra en la población general, tanto adulta como infantil y adolescente. Los trastornos más prevalentes son los de ansiedad, en especial los de pánico y ansiedad generalizada, y los depresivos, con tasas hasta cuatro veces superiores a las de la población general sana. Pero también se han constatado cifras anormalmente elevadas de los trastornos de estrés, especialmente estrés postraumático, y los relacionados con abuso de sustancias, entre otros. En suma, una amplia gama de psicopatologías cuya importancia en relación con el asma es variable, pero cuya identificación es parte ineludible del tratamiento de esta enfermedad. Además, algunos estudios constatan que en unos casos el asma precede a las patologías mentales, mientras que en otros sucede a la inversa. El objetivo de esta revisión es ofrecer información actualizada sobre la comorbilidad entre asma y los trastornos mentales mencionados, las razones que se aducen para explicarla y las consecuencias que tiene para el tratamiento del asma. Tomados en conjunto, los datos procedentes de los estudios revisados indican la posibilidad de una asociación bidireccional entre asma y trastornos mentales, con algunos mecanismos causales comunes que, de confirmarse, requerirán cambios en los planteamientos terapéuticos cuando sea evidente que existe concurrencia clínicamente significativa entre asma y trastorno mental.

Introducción

Los estudios epidemiológicos muestran una prevalencia mayor de ciertos trastornos mentales en la población de personas con asma que la que se encuentra en la población general, tanto adulta¹⁻³ como infantil y adolescente⁴. Los trastornos más prevalentes son los de ansiedad^{3,5,6} y los depresivos^{3,7-9}, o al menos son los más estudiados. Pero también se han constatado cifras anormalmente elevadas de los trastornos de estrés, especialmente estrés postraumático^{10,11}, y los relacionados con el abuso de sustancias^{12,13}. En suma, una amplia gama de psicopatologías cuya importancia en relación con el asma es variable, pero cuya

identificación, en palabras de Boulet¹⁴, es parte ineludible del tratamiento de esta enfermedad.

En este artículo revisamos la información disponible sobre la comorbilidad entre el asma y los trastornos mentales mencionados, junto con las posibles razones que pueden explicarla. Se plantean también las posibles consecuencias para el curso del asma y su tratamiento.

Asma y trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad incluyen siete psicopatologías diferentes. Se trata, pues, de un grupo heterogéneo, tanto por lo que

se refiere a su sintomatología, a su prevalencia y a la gravedad e interferencia que producen como a la respuesta terapéutica. En España¹⁵ la prevalencia vital estimada de cualquier trastorno de ansiedad entre la población general es del 9,39%. El mayor peso de esa tasa recae en los trastornos menos graves, las fobias específicas o simples, y el menor en la agorafobia, que se considera entre los más incapacitantes. Estas cifras se disparan entre la población de personas con asma, con tasas que alcanzan una prevalencia vital del 33,2% para cualquier trastorno de ansiedad³. En uno de los estudios más amplios llevados a cabo en España¹⁶, las probabilidades de que un paciente asmático presentara sintomatología ansiosa clínicamente significativa era 1,27 veces mayor que la observada para personas sin asma (intervalo de confianza (IC) al 95% = 1,08-1,49).

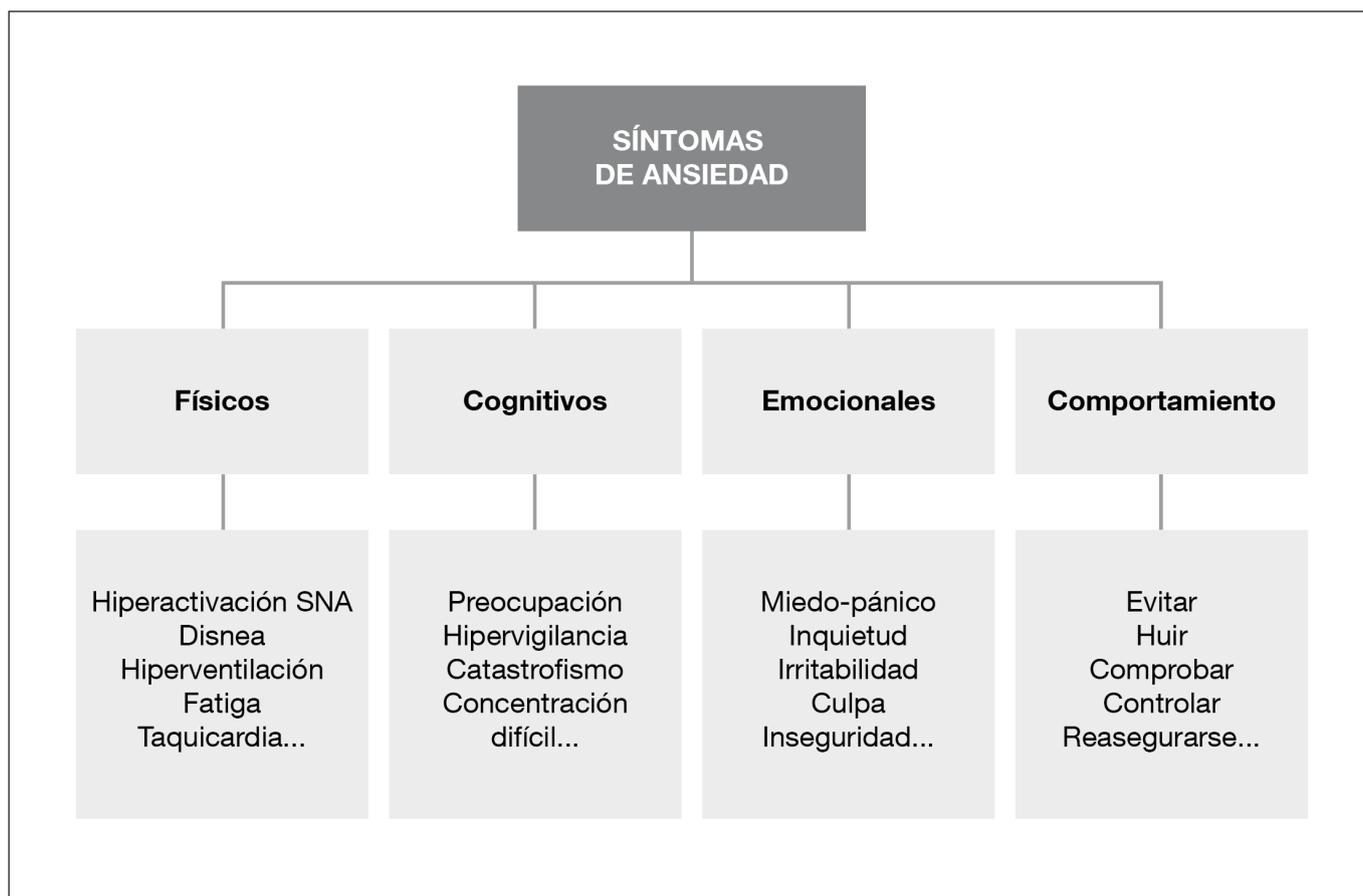
De todos los trastornos de ansiedad, los que más impacto tienen en el asma y, en consecuencia, los que más atención vienen recibiendo, son el trastorno de pánico (TP) y el de ansiedad generalizada (TAG). El primero se caracteriza por la aparición recurrente de ataques de pánico que no se circunscriben a situaciones o estímulos concretos. Los ataques consisten en episodios identificables de miedo intenso que se acompañan de síntomas físicos como aceleración cardíaca, sudoración, temblores, respiración entrecortada, dolor torácico o sensación de muerte inminente, entre otros. Entre ataques los pacientes se encuentran en un estado de preocupación casi constante por su posible reaparición, lo que se traduce en comportamientos de evitación de actividades y/o situaciones y en el mantenimiento de un estado de alerta o vigilancia ante cualquier indicio de un nuevo ataque. Todo ello provoca interferencias importantes en diversos ámbitos del funcionamiento personal, incluyendo la sensación casi permanente de inseguridad e incertidumbre sobre el futuro inmediato.

La incidencia del TP en el asma comenzó a investigarse en los años setenta del pasado siglo por el grupo de Kinsman¹⁷. Constataron que cerca del 40% de los asmáticos presentaba sintomatología ansiosa añadida, en especial síntomas de pánico, cuando experimentaban agudizaciones de asma. Investigaciones recientes, con criterios diagnósticos más precisos para el TP, revelan datos dispares sobre su prevalencia en la población asmática, con cifras que oscilan entre el 22,2%¹⁸ y el 4,2%³, pasando por el 10%¹⁹ y el 8,4%²⁰. Pero, por encima de las discrepancias, son tasas elevadas si se comparan con la prevalencia vital del TP en España, que está en torno al 1,7%¹⁵.

La característica esencial del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es, como indica su nombre, un estado generalizado y constante de ansiedad durante varias semanas seguidas, que no se limita a ninguna circunstancia ambiental o personal específica. Su curso es fluctuante y crónico, y se manifiesta por síntomas tanto cognitivos y emocionales (p. ej., estado general de aprensión o de preocupación y rumiación constante por cualquier acontecimiento cotidiano, presentimientos de desgracias personales o familiares, dificultades para concentrarse) como físicos (p. ej., cefaleas, agitación, temblores, tensión muscular, sudoración, mareos, taquicardia o taquipnea, vértigos, dolor epigástrico). Las tasas de prevalencia vital del TAG están anormalmente elevadas entre la población asmática, con cifras en torno al 9%^{3,21}. Si se tiene en cuenta que en la población general española la prevalencia vital del TAG es del 1,89%¹⁵, su tasa se cuadruplica en los asmáticos.

Las razones aducidas para explicar datos como los enunciados coinciden en dos factores relacionados: similitud sintomatológica entre el asma y la psicopatología ansiosa y etiopatogenia de los síntomas. Los síntomas característicos de los trastornos de ansiedad se agrupan en cuatro conjuntos interrelacionados que, de modo resumido, se exponen en la Figura 1. Es importante recordar que estos trastornos se manifiestan a través de síntomas de los cuatro grupos, pero la intensidad e importancia de cada uno difiere según el trastorno concreto del que se trate. Y, por lo que nos ocupa aquí, la mayoría son habituales en asmáticos. Pero, además, la naturaleza de los síntomas de asma es, en sí misma, "ansiógena": las dificultades para respirar, la sensación de fatiga ante el esfuerzo, las dificultades para mantener un sueño reparador o las restricciones vitales que puede provocar el asma (p. ej., evitar ciertos lugares, actividades o situaciones) son señales que amenazan la supervivencia y que provocan un estado general de incertidumbre y preocupación en los pacientes. La hiperactivación del sistema nervioso autónomo (SNA), con su cohorte de síntomas asociados, está entre los efectos secundarios de los esteroides orales, los agonistas beta-adrenérgicos y los agentes anticolinérgicos. Desde esta perspectiva, no es extraño que un porcentaje significativo de personas con asma presente en algún momento psicopatología ansiosa. De hecho, esto es lo que indica un estudio longitudinal, en el que se observa que el asma precede al TP (*odds ratio* (OR) = 4,5; IC 95% = 1,1-20,1)⁶, y en otro se constata, asimismo, que en el 48% de los casos la aparición de un trastorno de ansiedad se produjo después de un diagnóstico de asma²².

Figura 1. Sistema cuatripartito de los síntomas de ansiedad



Pero en otras ocasiones sucede a la inversa: en los mismos estudios mencionados se detecta un porcentaje de casos en los que el TP precedió al asma (OR = 6,3; IC 95% = 2,8-14,0)⁶, mientras que el 52% de los pacientes asmáticos había recibido un diagnóstico de trastorno de ansiedad con anterioridad al de asma²². Otro estudio retrospectivo³ revela datos parecidos (OR = 1,5-2,2), no solo con respecto al TP sino también en relación con otros trastornos ansiosos (TAG, agorafobia, ansiedad social y fobias simples).

Los trastornos de ansiedad, en especial el TAG, se asocian a una disregulación del SNA y del eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (HPAC), que puede afectar al control del asma mediante un aumento de la actividad parasimpática y de la secreción de las citoquinas proinflamatorias que intervienen en las exacerbaciones asmáticas²³. A ello hay que añadir los riesgos asociados a la ansiedad que afectan a las personas con asma y agravan su situación respiratoria: obesidad, consumo de tabaco, efectos secundarios de la medicación ansiolítica (como las benzodiazepinas), evitación de actividades por temor a una crisis de pánico, hipervigilancia ante posibles amenazas asociada a hiperventilación y/o interpretaciones catastrofistas ante indicios de una crisis de pánico. Las consecuencias en el caso del asma se traducen en que el paciente estará especialmente atento y vigilante a cualquier señal de su propio cuerpo (síntoma) o su ambiente (polvo, humedad, contaminación...); se mostrará excesivamente preocupado por el estado de su asma, lo que facilitará que interprete cualquier síntoma como signo inequívoco de

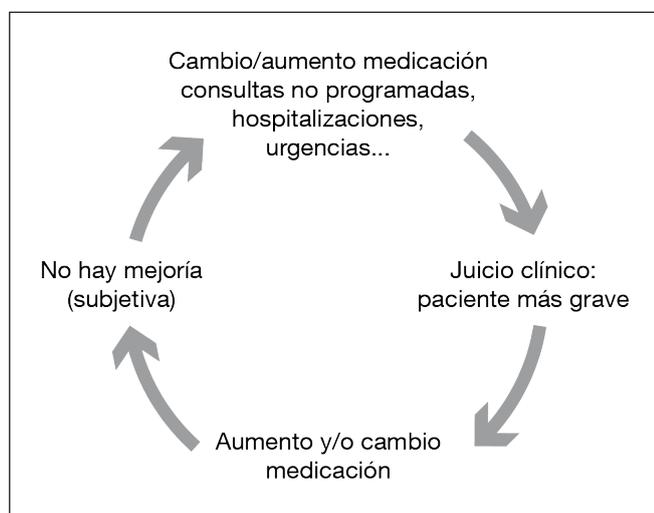
agravamiento, y tenderá a evitar situaciones que puedan poner en riesgo su estado (ejercicio, actividades sociales) o adoptará estrategias de prevención de riesgos (p. ej., tomar más medicación “por si acaso”).

Por otro lado, hay que recordar que cualquier trastorno o enfermedad de la naturaleza que sea es, en sí mismo, una fuente de estrés que afecta a los mecanismos de regulación del SNA^{24,25}. En el caso del asma, algunos estudios indican que la exposición a situaciones estresantes de la vida cotidiana, aunque sean positivas²⁶, se asocia con cambios en la respuesta inmune que aumentan la sensibilidad de las vías aéreas, empeoran la función pulmonar e incrementan la percepción de disnea.

En suma, la coocurrencia de asma y TAG se traduce en peor control del asma, disminución significativa de la calidad de vida, mayor deterioro funcional, mayor uso de recursos sanitarios, más disnea y mayor uso de broncodilatadores (hasta 10 veces más que en ausencia de TAG comórbido)²³. Los asmáticos con TP informan de más síntomas o los experimentan con más intensidad, porque al estar más pendientes de la posibilidad de su aparición son más proclives a percibir cualquier modificación que se produzca en su estado físico, tenga o no que ver con el asma. No toman más medicación de la que necesitan porque se sientan peor, sino porque interpretan cualquier señal corporal como un posible síntoma de asma y prefieren “estar prevenidos” ante una posible crisis. Su calidad de vida empeora por los comportamientos de evitación que desarrollan por temor a padecer una crisis o a empeorar su estado. Y, como sucede con el TAG,

el continuo estado de preocupación ante una posible crisis disminuye, aunque sea transitoriamente, cuando acuden al médico (y por eso son los mayores consumidores de recursos sanitarios), cuando aumentan sus “márgenes de seguridad” tomando más medicación de la que precisan, acudiendo a urgencias o solicitando consulta urgente. Estos comportamientos pueden dar al médico la impresión de que el asma del paciente es más grave de lo que es en realidad y, por lo tanto, que requiere modificar el tratamiento. El problema es que ese cambio no va a mejorar la gravedad que el paciente percibe y transmite, y es muy probable que se entre en un círculo vicioso del que resulta difícil salir, si no se controla ese factor adicional de gravedad que representa el trastorno de ansiedad (Figura 2). En definitiva, los asmáticos en los que concurren síntomas clínicos de ansiedad tienen un riesgo significativamente mayor que los no ansiosos de tener un control deficiente de su asma²².

Figura 2. Círculo vicioso del pánico y la ansiedad generalizada en el asma



Asma y depresión

En España, la prevalencia vital de cualquier trastorno depresivo (depresión mayor y distimia o depresión crónica) se estima en un 11,5%. En las mujeres llega hasta el 15,85%, mientras que en los hombres es menos de la mitad (6,7%)¹⁵. En el estudio transcultural de Alonso et al.³, el 12,9% de los asmáticos de inicio temprano (< 21 años) presentaba un trastorno depresivo, pero esta tasa aumentaba hasta el 20,8% entre los pacientes con un inicio del asma más tardío (OR = 1,26; IC 95% = 1,4-1,9). No menos importante era el dato de que los trastornos depresivos precedían el inicio de asma en la edad adulta (OR = 0,97; IC 95% = 0,96-0,98).

Además de datos epidemiológicos como los mencionados, algunos estudios de laboratorio ponen en evidencia la estrecha asociación existente entre asma y depresión. Por ejemplo, la inducción experimental de estados de ánimo negativos (tristeza, ira), pero no la de los neutros, provocó disminuciones en el FEV₁ de asmáticos sin síntomas depresivos²⁷, mientras que los sujetos sanos no modificaron su FEV₁ en ninguna de las dos condiciones de inducción de estados de ánimo²⁸. En otros estudios de tipo

correlacional se han observado asociaciones entre cambios transitorios en el estado de ánimo y empeoramiento del asma, ya sea por un incremento de los síntomas, ya por una mayor broncoconstricción. Por ejemplo, se han encontrado relaciones significativas entre las variaciones en las medidas de pico-flujo y el estado de ánimo^{29,30}. Además, en los casos en que esa asociación era más estrecha, se producían también fluctuaciones más grandes entre las mediciones matinal y nocturna del pico-flujo³⁰.

No menos importantes son los estudios que indican que la depresión mayor precede al asma³. Se han propuesto varias explicaciones complementarias. Los estados depresivos, y especialmente la depresión mayor, se asocian con disfunciones del eje HPAC y del SNA. Como consecuencia, se produce un aumento de la secreción de cortisol y catecolaminas, que puede tener un efecto supresor de los receptores para glucocorticoides y adrenérgicos β₂ y provocar respuestas inmunes anormales y aumento de la inflamación de la vía aérea. En estas condiciones, aumenta la probabilidad de presentar asma o, en el caso de que ya se tenga la enfermedad, de que empeore o responda mal al tratamiento³¹.

Las consecuencias para el asma de la comorbilidad con depresión guardan relación con una característica común a todos los procesos depresivos: *la inhibición*. Este síntoma nuclear se traduce en comportamientos de aislamiento y desinterés, un estado emocional caracterizado por apatía, desánimo, desesperanza, sentimientos de culpa e irritabilidad, todo ello unido a falta de motivación, pérdida de confianza en uno mismo y entecimiento cognitivo y motor que dificulta, o llega a impedir, la capacidad de concentración y la toma de decisiones. Teniendo en cuenta estas características, es sencillo suponer las repercusiones que un estado de ánimo deprimido puede tener para el asma.

Entre las más habitualmente encontradas en pacientes asmáticos deprimidos se hallan las siguientes³²⁻³⁴: a) hacer poco o ningún caso de los síntomas asmáticos; b) tomar mal la medicación prescrita (o simplemente, no tomarla); c) presentar unas tasas anormalmente altas de reingresos hospitalarios y visitas a urgencias por agravamiento de la enfermedad; d) peor funcionalismo respiratorio; e) asma grave; f) muchos síntomas nocturnos y más intensos; g) mala calidad de vida; y h) muchos y muy frecuentes pensamientos negativos sobre sí mismos y su capacidad para controlar la enfermedad.

En definitiva, las características que acompañan a los estados depresivos empeoran el curso del asma. La anhedonia y la consiguiente disminución de actividades y motivación para llevar a cabo las rutinas cotidianas, incluyendo la medicación antiastmática, pueden llegar a ser letales³⁵. Pero, afortunadamente, la remisión de sintomatología depresiva en asmáticos se asocia a mejoría del asma, traducida en menor uso de medicación de rescate, mayor adhesión al tratamiento pautado y una calidad de vida mejor³⁵.

Asma y trastornos por trauma y estrés

Los trastornos por estrés, diferentes de los de ansiedad, incluyen el estrés posttraumático (TEPT), el estrés agudo, el apego reactivo y la relación social desinhibida (los dos últimos, en menores). Además de ansiedad, las personas con estos trastornos presentan síntomas no ansiosos, como reacciones disociativas (por ejemplo, amnesia), respuestas de alerta exagerada y, en algunos casos, pseudoalucinaciones. Para el diagnóstico se requiere haber sido víctima directa o presencial de algún acontecimiento altamente traumático. Por esta razón, las estadísticas sobre la prevalencia de estos trastornos son deudoras de sucesos traumáticos que afecten a grandes grupos poblacionales en un momento dado. Por ejemplo, las cifras de prevalencia anual están en torno al 3,5% en los EE.UU., mientras que en la UE están en el 0,5%-1%.

De los cuatro trastornos que se agrupan en esta categoría, el más investigado en relación con el asma es el TEPT, cuya coocurrencia con el asma es muy superior a lo que cabría esperar³⁶⁻³⁸. En uno de los escasos estudios publicados con medidas fiables de TEPT³⁹, se examinó la prevalencia de asma en pares de gemelos monozygóticos (MZ) y dizigóticos (DZ) que habían participado en la guerra de Vietnam, en comparación con los que no lo habían hecho. Los datos fueron contundentes: los gemelos que puntuaron más en la escala de TEPT presentaban el doble de probabilidades de asma que quienes obtuvieron las puntuaciones más bajas (OR = 2,3; IC 95% = 1,4-3,7, *vs.* OR = 1,0). Además, las correlaciones entre asma y TEPT eran significativamente mayores en los pares de gemelos MZ que en los DZ ($r = 0,69$ *vs.* 0,32; $p < 0,001$), lo que según los autores sugería una influencia genética en la asociación asma-TEPT. En otro estudio³, el TEPT precedía al asma en el 8,3% de los pacientes con inicio tardío de asma (OR = 2,1; IC 95% = 1,6-2,7), y la tasa era aún mayor en hombres (OR = 2,9). Otros estudios sobre la prevalencia de asma en adultos con historia infantil de abuso físico y/o sexual, o de exposición a violencia, ofrecen datos impactantes. Uno de ellos, realizado sobre una población de más de 80.000 personas, revela una tasa de riesgo del 67% de padecer asma entre quienes sufrieron abuso físico y/o sexual en la infancia⁴⁰. En otro, realizado en Puerto Rico sobre una población de más de 3.000 personas de entre 18 y 64 años, se constató que la exposición a violencia en la infancia aumentaba la probabilidad de asma en la adultez de manera significativa (OR = 1,12; IC 95% = 1,04-1,20)¹¹.

La exposición a acontecimientos vitales traumáticos compromete el funcionamiento del sistema inmune, aumentando la vulnerabilidad a enfermedades relacionadas con este, como el asma. El estrés emocional puede exacerbar los síntomas de atopía, modificando el equilibrio de las citoquinas Th1/Th2, con predominio de Th2, lo que provoca una desregulación del sistema inmune. Además, activa el eje HPAC y el SNA parasimpático, con el consiguiente aumento de cortisol y catecolaminas, lo que a su vez provoca la supresión de las citoquinas Th1 y un cambio de la respuesta inmune a un fenotipo Th2, empeorando la inflamación de la vía aérea³¹.

Si se tiene en cuenta que el TEPT es el trastorno de estrés por excelencia, y que además presenta una muy elevada comorbilidad con depresión (en torno al 80% de los casos), con riesgo autolítico en el 35% de los casos, el riesgo adicional que supone para los afectados el padecer una enfermedad como el asma es muy elevado.

Asma y consumo de sustancias

En España, la prevalencia vital de trastornos asociados al consumo excesivo de alcohol es del 6,7% en hombres (IC 95%: 5,23-7,71) y del 0,96% en mujeres (IC 95% = 0,52-1,40)¹⁵. La prevalencia de asma entre consumidores de sustancias y alcohol es difícil de establecer, y los datos de los estudios publicados ofrecen información dispar. En uno de los más amplios por la diversidad cultural y geográfica de la muestra estudiada³, se ofrecen prevalencias vitales del 7,5% para el abuso de alcohol, del 2,1% para alcoholismo y del 3,3% para drogadicción.

Un estudio reciente sobre asmáticos atendidos en urgencias por crisis de asma revela que el 38,99% eran consumidores de cocaína o heroína¹³. La mayoría eran hombres (63,5%), con una edad media de 44 años. En términos generales, el 56,5% precisaron intubación, el 54% ingreso en intensivos y el 35% ventilación mecánica invasiva. De hecho, una historia previa de adicción fue el predictor más importante de la necesidad de ventilación mecánica. Además, el 38% de los adictos a cocaína, comparados con asmáticos graves no consumidores, necesitaron ingreso y el tiempo de hospitalización fue mayor. Durante la hospitalización, el 15,38% precisó intubación y ventilación mecánica. Por último, el 28,3% de los consumidores presentaba asma casi fatal, y esta tasa aumentaba hasta el 40% en adictos a heroína.

En principio, puede parecer sencillo detectar cuándo un paciente es consumidor habitual de sustancias, ya sea alcohol o cualquier otra. Pero, salvo en casos en los que es evidente (p. ej., por el estado físico y mental), no es tan fácil. Entre otras cosas, porque el consumo habitual se oculta y/o no se comunica. Los motivos van desde la falta de consciencia del problema, asociada a la normalización social del consumo, hasta el no asociar las consecuencias negativas que tiene el consumo a la evolución del asma, pasando por el temor a no ser atendido por el médico si se revela la adicción o el consumo habitual. En consecuencia, lo mejor que se puede hacer es ser conscientes de que el problema existe y no dar por supuesto que un paciente joven con una evolución mala no pueda ser, además de asmático, adicto o simplemente consumidor habitual de alcohol o drogas.

Conclusiones

El asma es sin duda una enfermedad compleja y multifacética. Y, como cualquier enfermedad que afecta a los seres humanos, su devenir se halla mediado no solo por factores de orden biológico, sino además por las características de la persona que tiene la enfermedad, incluyendo la posibilidad de que padezca un trastorno mental.

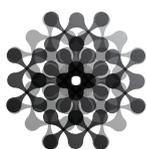
Los trastornos de ansiedad, en especial los relacionados con el pánico y la ansiedad generalizada, son especialmente prevalentes entre la población asmática, con consecuencias claramente disfuncionales para la evolución de la enfermedad, entre las que destacan un gran e “innecesario” consumo de recursos sanitarios y mala calidad de vida. No menos prevalentes son los trastornos depresivos, y no menos importantes son sus consecuencias para el asma: minimización o negación de los síntomas, reagudizaciones excesivas, visitas a urgencias, poca adherencia a la medicación y falta de confianza en la propia capacidad para manejar la enfermedad, entre otras. La importancia para el asma de los trastornos relacionados con traumas y estrés, así como de los asociados con el consumo y abuso de sustancias, ha recibido una atención menor, pero los datos disponibles son lo suficientemente importantes como para merecer un estudio y un seguimiento muy detallados.

Un aspecto importante en el que coinciden los trastornos mentales es, como ya dijimos, su naturaleza altamente estresante. Y si se tiene en cuenta que el estrés afecta negativamente a la regulación del SNA, padecer altos niveles de estrés de manera crónica (que es lo que sucede con los trastornos mentales) aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades como el asma, en la que están comprometidos los sistemas endocrino e inmune⁴¹. Pero también puede suceder lo contrario: el asma puede preceder a trastornos como los ansiosos y los depresivos. Tomados en conjunto, los datos revisados indican la posibilidad de que exista una asociación bidireccional entre asma y trastornos mentales, con mecanismos causales comunes^{42,43} que, de confirmarse, requerirán cambios en los planteamientos terapéuticos cuando se evidencie una asociación clínicamente significativa entre ambos conjuntos de entidades.

Bibliografía

1. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1125–30.
2. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:123–33.
3. Alonso J, De Jonge P, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, et al. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma. *J Psychiatr Res*. 2014;59:179–88.
4. Dudeney J, Jones EB, Sharpe L, Jaffe A, Hunt C. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:1121–9.
5. Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosom Med*. 2004;66:349–55.
6. Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, et al. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1224–30.
7. Nejtck VA, Brown ES, Khan DA, Moore JJ, Van Wagner J, Perantie DC. Prevalence of mood disorders and relationship to asthma severity in patients at an inner-city asthma clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:129–33.
8. Brown ES, Khan DA, Mahadi S. Psychiatric diagnoses in inner city outpatients with moderate to severe asthma. *Int J Psychiatry Med*. 2001;30:319–27.
9. Miller BD. Depression and asthma: a potentially lethal mixture. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;3:481–6.
10. Goodwin RD, Fischer ME, Goldberg J. Twin Study of Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:983–7.
11. Han YY, Forno E, Canino G, Celedón JC. Psychosocial risk factors and asthma among adults in Puerto Rico. *J Asthma*. 2018. DOI: 10.1080/02770903.2018.1474366
12. Rome LA, Lippmann ML, Dalsey WC, Taggart P, Pomerantz S. Prevalence of cocaine use and its impact on asthma exacerbation in an urban population. *Chest*. 2000;117:1324–9.
13. Doshi V, Shenoy S, Ganesh A, Rishi MA, Molnar J, Henkle J. Profile of Acute Asthma Exacerbation in Drug Users. *Am J Ther*. 2017;24:39–43.
14. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33:897–906.
15. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin*. 2006;126:445–51.
16. De Miguel J, Hernández V, Puente L, Carrasco P, Gómez T, Jiménez J. Psychiatric comorbidity in asthma patients. Associated factors. *J Asthma*. 2011;48:253–8.
17. Kinsman RA, Luparello T, O'Banion K, Spector SL. Multidimensional analysis of the subjective symptomatology of asthma. *Psychosom Med*. 1973;35:250–67.
18. Goodwin RD, Pine DS. Respiratory disease and panic attacks among adults in the United States. *Chest*. 2002;122:645–50.
19. Favreau H, Bacon SL, Labrecque M, Lavoie KL. Prospective impact of panic disorder and panic-anxiety on asthma control, health service use, and quality of life in adult patients with asthma over a 4-year follow-up. *Psychosom Med*. 2014;76:147–55.
20. Goodwin RD, Eaton WW. Asthma and the risk of panic attacks among adults in the community. *Psychol Med*. 2003;33:879–85.

21. Weiser E. The prevalence of anxiety disorders among adults with asthma: a meta-analytic review. *J Clin Psychol Med Settings*. 2007;14:297–307.
22. Del Giacco SR, Cappai A, Gambula L, Cabras S, Perra S, Manconi PE, et al. The asthma-anxiety connection. *Respir Med*. 2016;12:44–53.
23. Lavoie KL, Boudreau M, Plourde A, Campbell TS, Bacon SL. Association Between Generalized Anxiety Disorder and Asthma Morbidity. *Psychosom Med*. 2011;73:504–13.
24. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:23–9.
25. Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax*. 1998;53:1066–74.
26. Rietveld S, Van Beest I. Rollercoaster asthma: When positive emotional stress interferes with dyspnea perception. *Behav Res Ther*. 2006;45:977–87.
27. Ritz T, Steptoe A, DeWilde S, Costa M. Emotions and stress increase respiratory resistance in asthma. *Psychosom Med*. 2000;62:401–12.
28. Ritz T, Steptoe A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosom Med*. 2000;62:808–15.
29. Steptoe A, Holmes R. Mood and pulmonary function in adult asthmatics: a pilot self-monitoring study. *Brit J Med Psychol*. 1985;58:87–94.
30. Hyland ME. The mood-peak-flow relationship in adult asthmatics: a pilot study of individual differences and direction of causality. *Brit J Med Psychol*. 1990;63:379–84.
31. Kewalramani A, Bollinger ME, Postolache TT. Asthma and Mood Disorders. *Int J Child Health Hum Dev*. 2008;1:115–23.
32. Belloch A, Perpiñá M, Paredes T, Giménez A, Compte L, Baños R. Bronchial asthma and personality dimensions: a multifaceted association. *J Asthma*. 1994;31:161–70.
33. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, De Diego A, Martínez-Francés ME. Percepción de la disnea durante la broncoconstricción aguda en los pacientes con asma. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:67–73.
34. Martínez-Moragón E. Percepción de la disnea en los pacientes con asma: relación con parámetros clínicos, psicológicos, función respiratoria y calidad de vida. Tesis Doctoral. Universitat de València, Facultat de Medicina, 2000.
35. Brown ES, Vigil L, Khan DA, Liggin JDM, Carmody TJ, Rush AJ. A Randomized Trial of Citalopram versus Placebo in Outpatients with Asthma and Major Depressive Disorder: A Proof of Concept Study. *Biol Psychiatry*. 2005;58:865–70.
36. Weisberg RB, Bruce SE, Machan JT, Kessler RC, Culpepper L, Keller MB. Nonpsychiatric illness among primary care patients with trauma histories and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv*. 2002;53:848–54.
37. Koltek M, Wilkes TC, Atkinson M. The prevalence of posttraumatic stress disorder in an adolescent inpatient unit. *Can J Psychiatry*. 1998;43:64–8.
38. Kean EM, Kelsay K, Wamboldt F, Wamboldt MZ. Posttraumatic stress in adolescents with asthma and their parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:78–86.
39. Goodwin, RD, Fischer, ME, Goldberg J. A Twin Study of Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:983–7.
40. Bhan N, Glymour MM, Kawachi I, Subramanian SV. Childhood adversity and asthma prevalence: evidence from 10 US states (2009-2011). *BMJ Open Respir Res*. 2014;1:e000016.
41. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Relations between asthma and psychological distress: an old idea revisited. En: Bienenstock J (ed.). *Allergy and the nervous system*. Chem Immunol Allergy, vol. 98. Basel: Karger, 2012:1–13.
42. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2008;70:102–16.
43. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56.



Asma bronquial en el anciano

Autoras

Maria Climent, Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España

Correspondencia

Maria Climent

Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España

Tel.: 626 52 96 77

E-mail: macligre@hotmail.com

Resumen

El asma tiene una elevada prevalencia en los mayores de 65 años. Además, estos pacientes presentan una alta morbimortalidad, una peor calidad de vida y un peor control, generando con todo ello un alto consumo de recursos sanitarios. Estas características son debidas posiblemente a que en el anciano la enfermedad es más difícil de diagnosticar, se asocia a múltiples comorbilidades y el manejo terapéutico es más complicado. En esta población nos encontramos con dos fenotipos diferentes: el asma que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta y el asma que se inicia en el adulto. Las características distintivas entre ambos grupos y su pronóstico no están perfectamente definidos. En esta revisión analizaremos las características del asma en el anciano para poder establecer un adecuado diagnóstico de la enfermedad lo más precozmente posible y facilitar el tratamiento más idóneo a cada paciente.

Introducción

La incidencia del asma en el anciano ha ido en ascenso en los últimos años debido a la longevidad de la población global. A pesar de la disminución de la mortalidad en la población asmática, los asmáticos ancianos continúan siendo un sector con una alta morbimortalidad.

La prevalencia del asma en el anciano no es fácil de conocer, a causa del infradiagnóstico de la enfermedad. Hay diversos estudios a nivel europeo y estadounidense que estimaron una prevalencia variable (entre el 4% y el 8%) en los mayores de 65 años^{1,2}.

Esta población es la que presenta mayor consumo de recursos sanitarios, con múltiples exacerbaciones que requieren visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, lo que condiciona peores pronóstico, calidad de vida y control de la enfermedad³. El coste sanitario, por lo tanto, es más elevado, hecho corroborado en diversos estudios, incluidos estudios nacionales como el Asma-Cost⁴.

En el diagnóstico del asma en el anciano tenemos que tener en cuenta que existen dos fenotipos diferentes: el asma que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta y el asma que se inicia en el adulto⁵⁻⁸. El asma que se inicia en la infancia y persiste en el adulto es el fenotipo más estudiado y del que disponemos de más evidencia, con un mejor manejo terapéutico. En cambio, el asma que se inicia ya en la edad adulta está más infradiagnosticado y en ocasiones es difícil de distinguir de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en aquellos pacientes fumadores o con enfermedades profesionales relacionadas con el trabajo que han estado desempeñando a lo largo de su vida laboral activa; por todo ello disponemos de menos estudios asociados a este fenotipo.

La importancia de la edad de inicio del asma

La edad de comienzo del asma es un factor pronóstico importante de la enfermedad. En el asma del anciano, la distinción entre el asma de la infancia y la que debuta en la edad adulta viene

determinada por identificar de forma clara la edad de inicio de la enfermedad, antes o después de los 40 años. Como hemos venido señalando, no está clara la diferencia entre estas dos formas de asma, aunque según los estudios realizados en esta población se presupone que se trata de dos fenotipos diferenciados, con distinta fisiopatología, y que requieren un manejo terapéutico y diagnóstico diferente⁹.

En los estudios previos realizados se ha comprobado que los pacientes que inician el asma después de los 40 años tienen una menor sensibilización alérgica y menos manifestaciones atópicas¹⁰. Por su parte, los asmáticos con inicio de la enfermedad antes de los 40 años presentan una mayor obstrucción irreversible al flujo aéreo con mayor hiperinsuflación, posiblemente debido al remodelamiento de las vías respiratorias y a la inflamación persistente que ocurre durante el transcurso de los años^{11,12}. No obstante, se desconocen otras características clínicas, funcionales y pronósticas distintivas entre ambos grupos. La mayoría de los estudios realizados en esta línea de investigación se ven limitados por su reducido tamaño muestral y, por lo tanto, no permiten extraer conclusiones definitivas^{13,14}.

Un estudio realizado recientemente⁸ tiene como objetivo entender cómo afecta la edad de inicio del asma en los aspectos clínicos y fisiológicos en la edad adulta. Este estudio incluye 452 pacientes mayores de 60 años divididos en dos grupos, según se haya producido el inicio del asma antes o después de los 40 años. Se compararon características funcionales, control de la enfermedad, calidad de vida y número de exacerbaciones. Los resultados determinaron que los pacientes que iniciaban el asma después de los 40 años tenían menor sensibilización alérgica.

Por su parte, los pacientes que iniciaban la enfermedad antes de los 40 años tenían una mayor obstrucción persistente de la vía aérea, posiblemente debido al remodelamiento de esta, o bien por la presencia de bronquiectasias o enfisema en algunos casos. Además, este grupo se asociaba a un mayor número de pacientes con historia de asma de riesgo vital con necesidad de intubación y con aumento de los trastornos depresivos. Sin embargo, a pesar de que existía un grupo con una peor función pulmonar, no se encontraron diferencias en cuanto a control y número de exacerbaciones entre ambos grupos de pacientes.

En otros estudios previos al descrito también se demostró que había una mayor obstrucción al flujo aéreo en los pacientes que iniciaban la enfermedad antes de los 40 años. No obstante, las diferencias entre los dos fenotipos en cuanto a sintomatología y control de la enfermedad son más dispares. Braman y Cassino^{14,15} no encontraron diferencias en el control entre ambos grupos. En cambio, en el estudio de Quadrelli¹⁶ sí que se demostró un peor control de la enfermedad en los pacientes que inician la enfermedad antes de los 40 años.

Hay estudios que encontraron diferencias en cuanto a la asociación con patología rinosinusal. El estudio SARP¹⁷ objetivó que los pacientes que iniciaban la enfermedad en edades tempranas se asociaban con características de asma grave y mayor patología sinusal, hecho que también se corroboró en el estudio GA2LEN¹⁸, que también asociaba este grupo poblacional con la presencia de rinosinusitis crónica.

Los mecanismos implicados en estos dos fenotipos se desconocen, aunque existe en la literatura una propuesta de posibles mecanismos implicados en ambos grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Potenciales mecanismos implicados en los dos fenotipos¹⁹

	Asma > 65 años Edad de inicio antes de los 40 años	Asma > 65 años Edad de inicio posterior a los 40 años
Genética	Probable gen ambiental	Epigenéticos, incluyendo estrés oxidativo y telómeros acortados
Infección	Infecciones virales	Viral y bacteriana, superantígenos microbianos
Alergia	Probable	Improbable
Inflamación	Vía Th2, eosinofílica	Vía Th1 o Th2, neutrofílica y/o eosinofílica, inmunidad innata, Th17, proteasas
Ambiental	Alérgenos, guardería, escuela y lugar de trabajo	Lugar de trabajo, tipo de vivienda

En conclusión, se precisan más estudios que nos ayuden a comprender y diferenciar ambos fenotipos, para así poder ofrecer una mejor atención al paciente asmático mejorando el control de la enfermedad, la calidad de vida y el pronóstico.

Por este motivo, desde el Grupo Emergente de Asma (GEA) se ha iniciado un estudio multicéntrico con el objetivo de analizar las características del asma en una serie consecutiva de pacientes asmáticos mayores de 65 años. Los pacientes se dividirán

en dos grupos en función de la edad de inicio del asma: inicio de la enfermedad en edades tempranas (antes de los 40 años de edad) e inicio de la enfermedad en edades tardías (después de los 40 años). En todos ellos se analizará la función pulmonar, la inflamación bronquial, el control de la enfermedad, la calidad de vida, el número y gravedad de las exacerbaciones, la presencia de comorbilidades y el grado y tipo de incumplimiento terapéutico.

Características generales del asma en el anciano

SINTOMATOLOGÍA Y FORMA DE PRESENTACIÓN

La sintomatología no difiere de la de la población joven. Se presenta con disnea, tos, sibilancias y opresión torácica de predominio nocturno y con el esfuerzo. El problema principal es la falta de percepción de los síntomas por parte de los pacientes, que consideran dentro de la "normalidad" tener disnea debido a su edad, además de asociar otras patologías que pueden tener la misma sintomatología, como son la EPOC, la insuficiencia cardíaca congestiva o la obesidad, entre otras, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser dificultoso en ocasiones.

Las dos enfermedades que se pueden confundir más frecuentemente con el asma son la EPOC y la insuficiencia cardíaca.

La EPOC se debe sospechar en aquellos pacientes que están o han estado expuestos al humo del tabaco y que presentan una obstrucción al flujo aéreo irreversible, datos que se pueden acompañar de otras pruebas respiratorias, como la difusión (DLCO), y de pruebas de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC), para valorar la existencia de enfisema.

La insuficiencia cardíaca también puede producir una sintomatología similar a la del asma, con sibilancias, disnea, síntomas nocturnos asociados a la ortopnea y disnea paroxística nocturna. Por esta razón, en los pacientes que además asocien factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía isquémica o arritmias, se debe hacer una evaluación cardiológica integral para descartar esta patología.

Según los estudios²⁰, el factor desencadenante más frecuente es el inicio de una infección del tracto respiratorio superior, aunque también puede estar provocada por exposición a irritantes o factores ambientales, o deberse a la toma de medicamentos como los AINES, betabloqueantes o IECAS, fármacos comúnmente utilizados por este tipo de pacientes que presentan diversas comorbilidades.

Por este motivo, es imprescindible realizar una historia clínica detallada, con los posibles factores precipitantes que puedan desencadenar o agravar el asma, realizando un adecuado diagnóstico diferencial y valorando las posibles comorbilidades asociadas que estén contribuyendo a un mal control de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Al igual que pasa con otros órganos, los pulmones envejecen, produciéndose una pérdida continua de sus funciones a medida que avanza la edad. Existen cambios tanto a nivel de la caja torácica como de la función pulmonar. La función pulmonar disminuye con el avance de la edad.

Espirometría y prueba broncodilatadora

Es la prueba inicial a realizar ante todo paciente con sospecha de asma y para evaluar la función pulmonar en aquellos ya diagnosticados^{21,22}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la FVC (capacidad vital forzada) disminuyen de forma progresiva con

el paso de los años. La tasa estimada de disminución del FEV₁ es de 25-30 ml/año a partir de los 35-40 años de edad, y se duplicará a 60 ml/año después de los 70 años²⁰. Este descenso se produce por el aumento de la rigidez de la caja torácica, el aumento del volumen residual, la reducción de los músculos respiratorios, la pérdida de la capacidad elástica pulmonar y el remodelamiento bronquial^{5,23}.

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. El diagnóstico de asma se establece en base a tres pilares básicos: síntomas de sospecha de la enfermedad, demostración de forma objetiva de una obstrucción reversible y variable de los flujos espiratorios y, por último, comprobación de buena respuesta al tratamiento antiasmático.

La obstrucción al flujo aéreo se determina por una relación FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7. Sin embargo, esta relación disminuye con la edad a causa de la disminución de la retracción elástica, por lo que este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en pacientes de edad avanzada¹². De ahí la importancia de correlacionar las pruebas funcionales con una clínica compatible y realizar otras pruebas diagnósticas.

La prueba de reversibilidad es positiva cuando se produce un aumento del FEV₁ postbroncodilatador del 12% y de 200 ml respecto al valor basal tras la inhalación de un agonista beta-adrenérgico de acción corta. No obstante, existe una peculiaridad en la población anciana, y es que hay una disminución del número de receptores beta-adrenérgicos en los músculos lisos de la vía respiratoria conforme avanza la edad, por lo que estos pacientes pueden tener una falta de respuesta broncodilatadora. Una de las alternativas cuando la prueba broncodilatadora sea negativa con un beta-adrenérgico es realizar el postbroncodilatador con anticolinérgicos de acción rápida, ya que, a diferencia de los receptores beta-adrenérgicos, los receptores anticolinérgicos permanecen estables con el paso de los años⁶.

Una prueba broncodilatadora con glucocorticoides para diagnosticar la enfermedad y poder diferenciar el asma de otras entidades es muy interesante en la práctica, especialmente en los ancianos. Como indican las guías de práctica clínica, la mejoría del FEV₁ tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos también demuestra la reversibilidad al flujo aéreo y sería diagnóstica de asma.

La variabilidad medida por el pico de flujo espiratorio (PEF) puede ser útil en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes más jóvenes con asma, pero la mala coordinación y la debilidad muscular en algunos pacientes de edad avanzada puede conducir a una lectura inexacta, por lo que en general no es un procedimiento recomendable en las personas mayores.

Prueba de provocación bronquial

Ante la sospecha de asma con una clínica compatible pero con pruebas funcionales normales y test broncodilatador negativo debemos realizar una prueba de provocación bronquial. No

existe una contraindicación para realizar esta prueba por la edad del paciente, pero este debe ser capaz de realizar maniobras espirométricas reproducibles.

La prueba de provocación bronquial con metacolina tiene una elevada sensibilidad pero una limitada especificidad, por lo que un resultado negativo descarta la enfermedad pero un resultado positivo no la confirma. Hay que tener en cuenta que la hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades, como rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca. Además, el grado de hiperreactividad aumenta con la edad, sobre todo en aquellos asmáticos que además tienen otros factores asociados, como son el tabaquismo, la presencia de atopia y la obstrucción de las vías respiratorias¹¹. Por esta razón debemos ser cautelosos a la hora de interpretar los resultados de esta prueba en este tipo de pacientes.

Fracción exhalada de óxido nítrico (FENO)

El papel de la FENO en la población asmática anciana no está establecido. Al parecer, en los pacientes ancianos con asma en tratamiento con corticoides inhalados la FENO no está elevada, y se desestima su realización rutinaria en este grupo de pacientes^{6,24}.

Estudio inmunoalérgico

Varios estudios han demostrado que existe una disminución de los niveles de IgE total y específica²⁵⁻²⁷, lo que podría explicar la disminución de síntomas alérgicos en estos pacientes. También existe una disminución de la respuesta al *prick test* en esta población. No obstante, la relación entre la IgE total y la enfermedad alérgica persiste en los ancianos, de modo que los sujetos con mayores niveles de IgE tienen más probabilidades de tener rinitis alérgica o asma^{28,29}.

El estudio TENOR³⁰ analizaba la historia natural del asma grave en pacientes adultos en comparación con la de la población joven asmática, revelando como resultado que los pacientes de edad avanzada tenían menores niveles de IgE total, menor positividad de las pruebas cutáneas, menor atopia y menos rinitis alérgica que la población joven.

No obstante, el estudio alergológico también debe realizarse en los pacientes ancianos, de forma análoga a como se realiza en los asmáticos jóvenes.

INFLAMACIÓN BRONQUIAL

La disfunción del sistema inmunológico provocada por el envejecimiento se denomina *inmunosenescencia*³¹, y afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.

El impacto clínico más importante es una mayor susceptibilidad a las infecciones, tanto virales como bacterianas, de las vías aéreas respiratorias. En asmáticos mayores y en niños las infecciones respiratorias virales están asociadas con un empeoramiento del control del asma.

Los estudios sugieren que el estrés antigénico sostenido durante toda la vida conduce a una disminución de las células T *naive* en el compartimento tímico y en la periferia, también relacio-

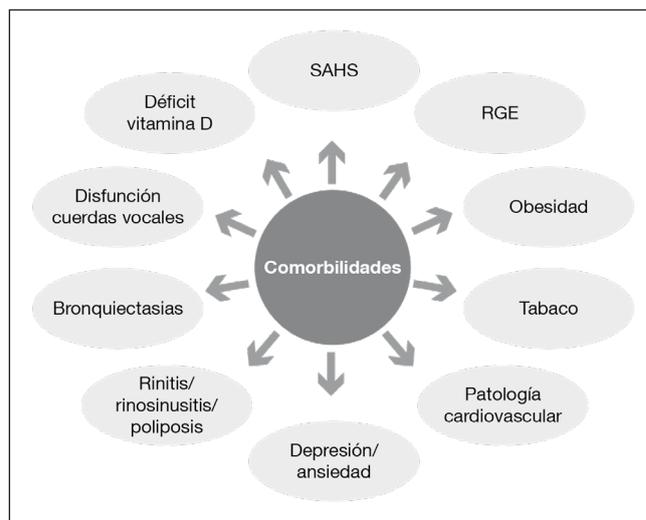
nada con la disminución en la generación de células *naive*, una disminución de las células T y de las funciones de las células B.

Existen estudios que trataron de analizar mediante lavado broncoalveolar y citología de esputo las características celulares en este tipo de pacientes. Concluyen que había un mayor porcentaje de neutrófilos y uno menor de macrófagos y un aumento de células T CD4+, neutrófilos, elastasa del neutrófilo, inmunoglobulinas y citocinas, tales como IL-6 e IL-8, así como un aumento en la liberación de anión superóxido y otros subproductos de la activación de neutrófilos¹¹.

Comorbilidades en el asma del anciano

Las diferentes comorbilidades presentes en el asma pueden afectar al control de la enfermedad (Figura 1). Estas comorbilidades pueden ser parte del proceso fisiopatológico de la enfermedad, cambiar el fenotipo del asma, actuar como factores de confusión en el diagnóstico o evaluación del control del asma y/o resultar de exposiciones ambientales específicas³²⁻³⁵.

Figura 1. Comorbilidades en el asma³⁴



En un estudio de Soriano³⁶ et al. se analizó la asociación entre el asma en mayores de 65 años y diversas patologías (en especial, enfermedades cardíacas y respiratorias), objetivando un mayor riesgo de incidencia de neumonía, infecciones respiratorias, infartos de miocardio y anginas de pecho.

En otros estudios se ha objetivado que el sobrepeso y la obesidad³⁷ se asocian a un peor control del asma y a peor calidad de vida, con una respuesta menor a los corticoides inhalados en comparación con los asmáticos que presentan un peso normal.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño³⁸, que con frecuencia se asocia a los pacientes obesos, también implica un peor control de la enfermedad.

Un gran porcentaje de pacientes asmáticos presentan síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico (RGE). El RGE puede provocar broncoconstricción en la vía aérea por varios mecanismos, como la microaspiración crónica de ácidos gástricos a

las vías respiratorias. Havemann et al.³⁹ concluyeron que existía una asociación significativa entre el RGE y el asma.

La ansiedad y la depresión son otras comorbilidades que se asocian frecuentemente en los pacientes asmáticos, sobre todo en aquellos que presentan un asma grave persistente mal controlada. Los trastornos psicológicos, al igual que pueden desencadenar síntomas relacionados con el asma, pueden afectar a la adherencia al tratamiento, provocando un peor control de la enfermedad y un aumento de los recursos sanitarios.

Las influencias de estas condiciones en el asma son variables y muchas de ellas todavía son inciertas; sin embargo, pueden alterar las respuestas del asma a la terapia actual. Por este motivo, se precisa una evaluación sistemática y un tratamiento adecuado de estas comorbilidades asociadas al asma para que formen parte del manejo diagnóstico/terapéutico del paciente asmático.

Manejo terapéutico del asma del anciano

El manejo terapéutico en esta población tiene ciertas peculiaridades, pero en realidad no difiere del de la población joven. Los principales problemas que debemos tener presentes son:

1. Presencia de comorbilidades asociadas.
2. Polimedicación, con el consecuente riesgo de interacciones farmacológicas.
3. Toma de medicamentos por otras patologías que pueden provocar broncoconstricción, como son los AINES, los IECAS, betabloqueantes no selectivos, etc.
4. Dificultades en la adherencia y el manejo de los dispositivos de inhalación.

Se ha demostrado que la adhesión a la terapia inhalada puede estar influenciada por factores sociodemográficos, ya que tener una edad menor de 50 años y estar en situación laboral activa son factores de riesgo independientes para la falta de adherencia. En los pacientes mayores es más frecuente que la falta de adherencia sea inconsciente, por problemas de adiestramiento en el dispositivo de inhalación o malinterpretación de la posología prescrita.

En el mercado existen demasiados dispositivos de inhalación y no resulta sencillo, ni para el personal sanitario ni para los farmacéuticos, conocer el manejo adecuado de cada uno de ellos, por lo que es fácil comprender que especialmente los ancianos tengan dificultades. Además, en la población anciana pueden coexistir déficits cognitivos o físicos que dificulten la utilización de algún tipo de dispositivo. Por ello debemos individualizar el tratamiento, intentando prescribir el dispositivo que sea más idóneo según el estado y situación basal del enfermo, y por supuesto confirmar de forma periódica que este es capaz de utilizarlo de forma adecuada.

Los dispositivos de polvo seco precisan de un flujo inspiratorio mayor, lo que implica que algunos pacientes ancianos no pue-

dan alcanzarlo, especialmente si además tienen obstrucción al flujo aéreo.

Los inhaladores de cartucho presurizado tienen como principal inconveniente que precisan de una coordinación entre pulsación e inhalación, problema que se podría minimizar añadiendo una cámara espaciadora.

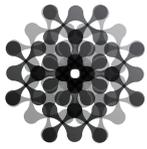
En cuanto a la prescripción del tratamiento de mantenimiento del asma, no existen diferencias con respecto al tratamiento de las personas más jóvenes, pero sí conviene tener presentes e intentar evitar los posibles efectos adversos de los medicamentos, pues los pacientes mayores tienen más riesgo de padecerlos. Son más sensibles a padecer los efectos adversos locales de los glucocorticoides inhalados (candidiasis oral, tos o disfonía) y de los glucocorticoides orales (cataratas, osteoporosis, diabetes, infecciones, etc.). También presentan menor sensibilidad a los broncodilatadores beta-adrenérgicos; por ello su empleo, en ocasiones excesivo, podría producirles taquicardias, aumento del intervalo QT en el electrocardiograma y alteraciones del potasio en sangre, de modo que hay que estar atentos a estos posibles efectos secundarios. En cuanto a los anticolinérgicos, debemos tener cuidado en pacientes con glaucoma o por si pudiera aparecer retención urinaria en varones. Mención especial merece la teofilina, cuyo uso se ha reducido considerablemente en la última década por cuestiones de seguridad, especialmente en los ancianos. El estrecho rango terapéutico, las enfermedades concomitantes que puedan alterar la cinética de teofilina y las interacciones con otros fármacos que afectan a su aclaramiento hacen que sea necesario monitorizar los niveles de teofilina en sangre. Una toxicidad por teofilina puede producir convulsiones y arritmias cardíacas, como la fibrilación auricular y taquicardias supraventriculares o ventriculares. Por último, recordamos que los biológicos no están contraindicados por motivos de edad y, en concreto, el omalizumab (fármaco que lleva más tiempo en el mercado y sobre el que se tiene más experiencia) se ha mostrado seguro y eficaz en la población anciana. Sin embargo, la inmunoterapia, en concreto el liofilizado oral estandarizado de ácaros de polvo doméstico, no está indicado, según su ficha técnica, en personas mayores de 65 años.

Bibliografía

1. Stupka E, DeShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment and increasing morbidity and mortality. *Am J Med.* 2009;122:6–11.
2. Oraka E, Kim HJ, King ME, Callahan DB. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma.* 2012;49:593–9.
3. Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davi E, Palange S, et al. Asthma in the Elderly. Mortality Rate and Associated Risk Factors for Mortality. *Chest.* 2007;132:1175–82.
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del

- paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
5. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Advances in the diagnosis and management of Asthma in older adults. *Am J Med*. 2014;127:370–8.
 6. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al.; Asthma in Elderly workshop participants. Asthma in the Elderly: Current Understanding and Future Research Needs--A Report of a National Institute on Aging (NIA) Workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3 Suppl):S4–24.
 7. Lindner K, Panaszek B, Machaj Z. [Asthma in the elderly]. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;8:350–4.
 8. Herscher ML, Wisnivesky JP, Busse PJ, Hanania NA, Sheng T, Wolf MS, et al. Characteristics and Outcomes of older adults with Long-standing versus Late-Onset Asthma. *J Asthma*. 2017;54:223–9.
 9. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:393–9.
 10. Baptist AP, Ross JA, Clark NM. Older adults with asthma: does age of asthma onset make a difference? *J Asthma*. 2013;50:836–41.
 11. Battaglia S, Benfante A, Scichilone N. Asthma in the older adult: presentation, considerations and clinical management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1297–308.
 12. Scichilone N, Pedone C, Battaglia S, Sorino C, Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25:336–42.
 13. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest*. 1991;100:935–42.
 14. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:336–40.
 15. Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1423–8.
 16. Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? *Respiration*. 1998;65:347–53.
 17. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
 18. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–8.
 19. King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:55–9.
 20. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J*. 2014;7:8.
 21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org.
 22. Guía Española para el Manejo del Asma. En <http://www.gemasma.com>.
 23. Reed, CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:681–7.
 24. Columbo, M, Wong B, Panettieri RA Jr, Rohr AS. Asthma In The Elderly: The Role Of Exhaled Nitric Oxide Measurements. *Respir Med*. 2013;107:785–7.
 25. Hanneuse Y, Delespesse G, Hudson D, De Halleux F, Jacques JM. Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin Allergy*. 1978;8:165–74.
 26. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:1083–91.
 27. Stoy PJ, Roitman-Johnson B, Walsh G, Gleich GJ, Mendell N, Yunis E, et al. Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate skin tests, RAST. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:421–6.
 28. Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, Rijcken B, Koëter GH, Postma DS, et al. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men: the Normative Aging Study. *Eur Respir J*. 1995;8:62–9.
 29. King MJ, Bukantz SC, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serum total IgE and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:321–5.
 30. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE; TENOR Study Group. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:406–14.
 31. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007;120:435–46.

32. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:377–93.
33. Thomas M, Price D. Impact of comorbidities on asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4:731–42.
34. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:897–906.
35. Pérez de Llano LA, González FC, Añón OC, Perea MP, Caruncho MV, Villar AB; Proyecto Camaron (Control del Asma Mediante el Análisis Regular del Óxido Nítrico). [Relationship between comorbidity and asthma control]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:508–13.
36. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005;128:2099–107.
37. Juel CT, Ulrik CS. Obesity and Asthma: Impact on Severity, Asthma Control, and Response to Therapy. *Respir Care.* 2013;58:867–73.
38. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk With Asthma Control in Adults. *Chest.* 2010;138:543–50.
39. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56:1654–64.



Farmacoeconomía aplicada al asma

Autora

Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor. Peset. Valencia, España

Correspondencia

Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset

Av. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España

E-mail: evamartinezmoragon@gmail.com

Resumen

El asma es un problema de salud pública que implica una carga económica importante no solo para el paciente, sino también para el sistema sanitario. El coste aumenta con la edad del paciente y con la gravedad del asma, pero especialmente según el nivel de control. Independientemente de su gravedad, los pacientes mal controlados consumen más recursos (medicamentos, consultas médicas, urgencias y hospitalizaciones) y tienen más limitaciones en sus actividades diarias. La evaluación económica es una herramienta que puede permitir incorporar la eficiencia en la toma de decisiones sanitarias, si bien para ello es imprescindible identificar los costes relevantes y realizar una adecuada medición de los mismos. Aunque los pacientes con asma grave no controlada son solo una pequeña proporción dentro de los asmáticos (alrededor de un 3,9% de los que seguimos en nuestras consultas), son responsables de la mayoría de los recursos consumidos. Tras la introducción en el mercado de biológicos orientados al tratamiento del asma grave no controlada, existe gran interés por conocer el impacto farmacoeconómico que conlleva el empleo de estas terapias.

Introducción

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes en todo el mundo y los últimos datos indican que su prevalencia aumenta tanto en niños como en adultos¹. Desde hace tiempo se conoce que genera una importante utilización de recursos sanitarios y unas fuertes pérdidas sociales². Las cifras estimadas de costes anuales que ocasiona son de 19,3 billones de euros en Europa³ y 56 billones en EE.UU. En España las estimaciones efectuadas antes de la introducción de biológicos en el tratamiento hablaban de 1.480 millones de euros si se considera el diagnóstico certero de asma y de 3.002 millones de euros si se considera el diagnóstico solo por la clínica⁴; lógicamente, en este momento las evaluaciones económicas referidas al asma deben ser distintas, debido al incremento del coste farmacológico que supone la adición de los fármacos biológicos.

Diversos estudios ponen de manifiesto que la carga de la enfermedad no está necesariamente asociada con el asma en sí misma, sino con su falta de control. Los efectos negativos de un inadecuado control del asma van desde un incremento en el riesgo de exacerbaciones o en el número de visitas a urgencias hasta en hospitalizaciones y muerte⁴⁻⁸. De hecho, los pacientes asmáticos no controlados presentan mayores costes y peor calidad de vida que los controlados⁹. En este sentido, con los biológicos que sirven para mejorar el control de los asmáticos graves conseguiríamos que los costes derivados de esta falta de control disminuyesen.

Se han publicado numerosos trabajos para cuantificar los costes del asma (o carga económica de la enfermedad), que confirman el importante impacto económico asociado a esta patología. Algunos estudios han resaltado que los principales costes de la enfermedad son los costes directos sanitarios (especialmente las hospitalizaciones y el coste farmacológico)⁴, mientras que otros han identificado fuertes pérdidas laborales (absentismo, bajas laborales temporales y permanentes)⁹. Las causas de estas discrepancias podrían deberse a diferencias metodológicas entre los estudios (distintas poblaciones y distintos métodos de medición de las pérdidas) o bien a que la diferencia temporal que existe

entre los trabajos hable de que estamos consiguiendo en España una evolución más adecuada de las personas con asma (mejora del control con disminución de costes indirectos y, en contrapartida, aumento de costes directos debido al precio de los fármacos controladores)¹⁰. Dentro del coste sanitario, en algunos trabajos las hospitalizaciones representaron la principal partida, mientras que en otros estudios los costes de la medicación son superiores. En general, los trabajos son difíciles de comparar debido a diferencias en los diseños de estudio, pero coinciden en que la mayor parte de los recursos sanitarios son consumidos por un reducido grupo de pacientes, que son los asmáticos graves mal controlados.

Análisis de evaluación económica en asma

La evaluación económica permite incorporar la eficiencia en la toma de decisiones sanitarias comparando los costes (sanitarios y sociales) con los beneficios de las intervenciones. Es imprescindible identificar los costes relevantes, así como realizar una adecuada medición y valoración de los mismos. En una evaluación económica, uno de los elementos clave es decidir la perspectiva del análisis y los costes que deberíamos incluir en el mismo. Como no es una tarea sencilla, recientemente se ha publicado la guía GECA, o Guía metodológica para la Estimación de Costes en Asma¹¹. El objetivo principal de esta guía es aportar recomendaciones metodológicas dirigidas a la identificación, medición y valoración de los recursos asociados al asma, con el fin de facilitar el diseño de estudios de costes, la comparación entre ellos y la identificación de las fortalezas y limitaciones de los mismos.

Como señalábamos, la perspectiva del estudio determina cuáles son los recursos que deben incluirse y excluirse del análisis. Desde la perspectiva del financiador sanitario, las pérdidas de producción ocasionadas por el asma, la contratación de servi-

cios privados de ayuda domiciliaria o los costes asociados a los cuidados no remunerados prestados por familiares y amigos a personas que padecen la enfermedad (cuidados informales) no son relevantes. En cambio, la consideración de la provisión de servicios sociales por parte del sector público o las partidas de pensiones por incapacidad o jubilaciones anticipadas sí que serán relevantes cuando la perspectiva a emplear sea la de las administraciones públicas¹¹.

Para conseguir que el estudio de costes sea transparente y comparable con otros realizados, es conveniente no centrar todos los esfuerzos en llegar a la cifra monetaria que resume el coste de la enfermedad desde la perspectiva considerada, sino que antes se debe informar del uso y la medición de los recursos relevantes valorados en unidades físicas (cantidades). De este modo, es aconsejable indicar tanto las unidades físicas de los recursos valorados como los costes unitarios empleados en el análisis. Para la estimación de costes deben emplearse los costes medios totales (junto con los estadísticos de distribución correspondientes) y los costes de cada una de las partidas consideradas.

Existen diferentes opciones de clasificación, pero una posibilidad es dividir los costes en tres grandes grupos: los costes directos (sanitarios y no sanitarios), los costes indirectos y los costes intangibles (Tabla 1). En el primer grupo se medirían todos los costes sanitarios relacionados con el manejo del asma y el consumo de recursos relacionados con las consecuencias de la enfermedad, lo cual nos remite también a partidas de costes directos no sanitarios (como cuidadores, etc.). En segundo lugar tenemos las pérdidas laborales, incapacidades, merma de actividades o muertes asociadas al asma. Y en tercer lugar estarían los costes intangibles, que están relacionados con las posibles ganancias no obtenidas a causa del impacto emocional y la pérdida de calidad de vida que ocasiona en los pacientes o en sus familiares la enfermedad.

Tabla 1. Costes ligados al asma

Costes directos	Costes indirectos	Costes intangibles
Sanitarios: consultas médicas, medicación, exploraciones complementarias, hospitalización	Absentismo laboral y escolar	Posibles ganancias no obtenidas por el impacto de la enfermedad
No sanitarios: cuidados personales familiares y/o profesionales (en el hogar o fuera del hogar en residencias, centros de día, etc.)	Incapacidades o jubilaciones anticipadas	Pérdida de calidad de vida de los pacientes o familiares por la enfermedad
Para el paciente: copagos sanitarios, seguro privado, adaptación de infraestructuras, etc.	Pérdida de trabajo de acompañantes, cuidadores, etc.	
	Presentismo o merma de productividad durante el trabajo	
	Muertes prematuras	

Una evaluación económica puede incluir solo algunos de estos costes o bien su totalidad. Los costes directos son los más fáciles de cuantificar; sin embargo, es muy importante considerar también los indirectos, aunque dependen en gran medida del mercado laboral y de la protección social de cada país. Los costes intangibles aún son más difíciles de medir, dada su naturaleza poco cuantificable, y en la mayoría de los estudios no se incluyen, pero eso no significa que no puedan ser importantes para el paciente y sus allegados.

Principales estudios españoles de coste del asma

En 2009 se publicó una revisión sistemática de 68 estudios económicos en asma publicados entre 1966 y 2008 en la literatura internacional¹. Los autores de esta revisión concluyen que la hospitalización y los medicamentos son los factores que más determinan los costes directos, mientras que la pérdida de horas de trabajo y de escolarización determina los costes indirectos.

Los estudios españoles más antiguos fueron análisis parciales que contemplaban únicamente aspectos como el coste del tratamiento de mantenimiento⁷ o los costes hospitalarios de tratar una crisis de asma⁸. Con respecto a costes totales, el primer estudio español disponible fue el realizado en 1994 y publicado en 1996 en una comarca de la provincia de Barcelona (Osona)⁹. Según sus datos, los costes directos suponían aproximadamente una tercera parte del gasto total ocasionado por el asma y los costes indirectos (bajas laborales e invalideces) las otras dos terceras partes. Los fármacos representaban un 45% de los costes directos y el 19% del coste total. El coste medio por paciente asmático y año fue de 1.964 €, pero había diferencias en función de la edad y gravedad del asma. Además, se comprobó que cuando el asma estaba mejor controlada, el gasto disminuía. Así, los asmáticos bien controlados presentaban un gasto medio por paciente y año de 550 €, los controlados de modo regular uno de 746,3 € y los mal controlados un gasto de 1.451,3 €.

En 2009 se publica un amplio estudio multicéntrico y prospectivo, que abarca una muestra representativa del territorio español y analiza los costes globales durante un año de más de 600 pacientes adultos distribuidos en función de la gravedad de la enfermedad (estudio Asmacost)⁴. Si comparamos ambos estudios apreciamos que, quince años después, los costes medios por paciente asmático y año son algo inferiores, concretamente de 1.726 € frente a los 1.964 € del anterior estudio (datos ambos expresados en euros de 2007). Lo que ha cambiado sustancialmente es la distribución de esos gastos y los cambios más importantes son los siguientes: 1) han disminuido los gastos en todos los conceptos, excepto en el apartado de medicamentos (el gasto en fármacos representa el 32% del gasto total, frente al 19% del estudio previo); y 2) globalmente predominan los costes directos sobre los indirectos: hay menos invalideces y bajas laborales por asma, menos hospitalizaciones y jornadas de trabajo perdidas, lo cual parece compensar el aumento en el gasto ocasionado por los fármacos. Esta evolución en el manejo de la enfermedad representaría un beneficio global (no solo económico) para la

sociedad, sino un cambio fundamental para el estilo de vida del propio paciente con asma.

Resulta muy interesante señalar que la distribución de los costes difiere según el nivel de control: en los pacientes controlados los fármacos suponen el 87,6% del gasto, en los parcialmente controlados el 30,1% y en los no controlados el 16,2% (es en estos últimos donde son más elevados los costes indirectos, pues los días de trabajo perdidos y con limitación de sus actividades por la enfermedad ocasionan el 64% del coste total)¹².

En todos los trabajos se concluye que el coste del asma está fuertemente relacionado con la comorbilidad, la edad y la gravedad del asma. La misma cohorte de pacientes de la comarca de Osona (220 pacientes) es analizada diez años después en un estudio publicado por los mismos autores en 2011¹³; comprueban como el curso global de la enfermedad ha sido favorable, con mejoría de la calidad de vida de los pacientes y disminución de los costes relacionados con el asma (reducción mayor del 35% del coste por paciente). La comparación entre 1994 y 2004 muestra un aumento de los costes por medicamentos (de 423 euros de media anual a 592) junto a una reducción de las exacerbaciones y de las hospitalizaciones y, sobre todo, una reducción mayor del 50% de los costes indirectos (bajas e invalideces por asma). Pese a que el estudio está efectuado en un único centro, nos indica que el manejo del asma en nuestro país, siguiendo las guías de buena práctica clínica, nos ofrece resultados satisfactorios en cuanto a calidad de vida de los pacientes y reducción de los costes globales generados por la enfermedad. Recordemos que en Finlandia, el ambicioso programa nacional de manejo y control del asma 1994-2014 ha mostrado una reducción de un tercio del coste global de la enfermedad, con una disminución de las visitas a urgencias de un 40% y de las hospitalizaciones de un 50%¹⁴.

En el año 2013 se publica un interesante estudio realizado por alergólogos españoles, que estudia la pérdida de productividad y la utilización de recursos sanitarios en una serie amplia de más de 1.000 pacientes asmáticos adultos en edad laboral (18-65 años)¹⁵. En este estudio se valora el índice LWDE, que considera el número de días laborales perdidos y el número de días trabajados con sintomatología asmática combinados con el porcentaje de rendimiento laboral medio. El coste medio medido por el índice LWDE fue de 285,81 euros por paciente y mes (IC 95%: 252,71 - 318,92 euros), aunque los costes indirectos se incrementan en el grupo de edad comprendido entre 41 y 65 años (405 euros/mes), en los asmáticos más graves (698 euros/mes) y en los peor controlados (466,8 euros/mes) –datos expresados en euros del año 2011–.

Muy recientemente se ha publicado un estudio observacional retrospectivo de base poblacional efectuado en centros de atención primaria de Cataluña, que muestra que el coste total del asma se asocia con las exacerbaciones, la gravedad, la edad y la falta de adherencia¹⁶. Muchos estudios ponen de manifiesto que, a pesar de las nuevas opciones terapéuticas, el asma está mal controlada a nivel mundial y más de las dos terceras partes de los pacientes estudiados en cualquier serie tienen un mal control del asma¹⁷. Alrededor del 70% del coste total de la enfermedad

está determinado por su mal control y manejo; al mal control se atribuyen la mayoría de los gastos indirectos y muchos directos, especialmente los derivados de la hospitalización y urgencias¹⁸. Por ello, las intervenciones encaminadas a conseguir un control adecuado del asma son las que conducen a una reducción en el coste total que ocasiona la enfermedad y sobre todo mejoran la calidad de vida de nuestros pacientes.

Nuestras armas son, sin duda, el seguimiento de las guías de buena práctica médica, la mejor educación de los pacientes y el empleo adecuado de los diversos tratamientos preventivos disponibles en el mercado. Con ello se logrará que los asmáticos estén mejor controlados, utilicen menos recursos sanitarios y tengan menor pérdida de capacidad productiva^{19,20}.

Recientes datos del impacto del asma grave

Está bien establecido en diversos estudios que los pacientes con asma grave tienen significativamente más riesgo de hospitalizaciones o muertes que los pacientes con asma menos grave^{21,22}. Aunque los pacientes con asma grave no controlada son solo una pequeña proporción dentro de los asmáticos (alrededor de un 3,9% de los que seguimos en nuestras consultas, según datos del estudio multicéntrico español de Quirce et al.²³), son responsables de la mayoría de las muertes por asma (más del 60%). Además, dentro de los pacientes con asma grave, la calidad de vida está empeorada en aquellos con asma grave no controlada. Los asmáticos graves no controlados son los que más coste generan al sistema sanitario, con costes incrementados en todos los factores analizados: costes directos e indirectos. Como decíamos en la introducción del capítulo, en los últimos 10-12 años se han producido modificaciones terapéuticas sustanciales en el tratamiento del asma grave no controlada: la aprobación y comercialización de fármacos biológicos como tratamiento de mantenimiento adicional, buscando precisamente mejorar el control y el pronóstico evolutivo de los pacientes. Disponemos de omalizumab desde hace más de once años y de mepolizumab

desde hace casi dos años, y más recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico reslizumab y benralizumab.

Conocemos algunos datos referentes al coste del asma tratada con medicamentos biológicos en situación de práctica clínica habitual en nuestro país. En un estudio multicéntrico realizado en la Comunidad Valenciana (en prensa), que incluye a 186 pacientes tratados con omalizumab, se evaluó el impacto económico por la adición de omalizumab al tratamiento del asma grave no controlada considerando los costes directos (uso de recursos sanitarios + farmacológicos) y los indirectos (impacto de la enfermedad en la productividad laboral)²⁴. Se observó un descenso estadísticamente significativo del coste anual medio de recursos utilizados entre el periodo pre-omalizumab y el periodo post-omalizumab (1.768,08 € [IC 95%: 1.410,00 - 2.256,12] vs. 822,31 € [IC 95%: 609,44 - 1.240,50]; $p = 0,001$). Disminuyó el coste anual de exacerbaciones, de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios y de visitas médicas no programadas (Tabla 2). El coste farmacológico anual derivado del uso de glucocorticoides inhalados, LABA, antileucotrienos, anticolinérgicos, teofilina y glucocorticoides orales se redujo significativamente durante el periodo post-omalizumab. El coste medio de omalizumab por paciente y año fue de 11.472,14 € (IC 95%: 10.513,52 - 12.536,62). En el periodo post-omalizumab también disminuyó la media de los costes indirectos por paciente, de 714,95 € (IC 95%: 459,28 - 1.160,46) a 398,42 € (IC 95%: 155,12 - 958,43) ($p < 0,001$). El coste total anual por paciente pasa de 4.343,24 € (3.552,45 - 6.719,77) en el año previo al omalizumab a 13.753,87 € (12.705,36 - 15.066,53) en el año posterior, debido sobre todo al coste del fármaco; la efectividad del tratamiento hace que se consigan mejoras significativas en función pulmonar, control del asma, calidad de vida y AVAC (años ganados ajustados por calidad de vida). La RCEI (ratio de coste-efectividad incremental) por exacerbación evitada fue de 1.789,28 € (IC 95%: 1.019,13 - 3.038,12), y de 4.569,38 € (IC 95%: 3.442,86 - 6.075,05) por incremento de 3 puntos en el ACT. La RCUI (ratio de coste - utilidad incremental) por AVAC ganado fue de 50.239,98 € (IC 95%: 37.209,88 - 68.923,84).

Tabla 2. Uso de recursos antes y un año después de iniciar tratamiento con omalizumab en una serie de 186 pacientes²⁴

Variables	Periodo Pre-omalizumab Media (IC 95%)	Año 1 Media (IC 95%) p ^a valor
N.º de visitas a urgencias hospitalarias	0,96 (0,77 - 1,15)	0,30 (0,19 - 0,41) p < 0,000
N.º de visitas a urgencias AP	2,01 (1,68 - 2,34)	0,68 (0,47 - 0,89) p < 0,000
N.º de ingresos hospitalarios	0,49 (0,36 - 0,62)	0,14 (0,06 - 0,22) p < 0,000
Duración de estancia hospitalaria [días]	3,28 (2,29 - 4,27)	1,05 (0 - 43) p < 0,000
N.º de visitas médicas no programadas AP	1,43 (1,13 - 1,73)	0,45 (0,32 - 0,57) p < 0,000
N.º de visitas médicas no programadas especialista	0,55 (0,36 - 0,74)	0,20 (0,11 - 0,29) p < 0,000
Días que el paciente ha estado de baja o sin poder asistir al trabajo debido al asma ^f	18,42 (10,19 - 26,66)	7,64 (0 - 16,33) p < 0,000

Como en los últimos años se están introduciendo en el mercado biológicos orientados al tratamiento del asma grave eosinofílica no controlada, existe gran interés en conocer el coste que los pacientes diana de estos fármacos generan. Kerkhof et al.²⁵ han publicado un amplio estudio poblacional en el Reino Unido que muestra como los pacientes con asma grave eosinofílica no controlada tienen un coste mayor que el resto de los asmáticos y un mayor uso de recursos sanitarios (ratio 3,9, IC 95%: 3,7 - 4,1). Como hemos señalado previamente, nuestro grupo de trabajo ha realizado recientemente un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en condiciones de práctica clínica habitual en doce hospitales, analizando los costes de los pacientes asmáticos graves no controlados durante el año previo a iniciar tratamiento biológico con omalizumab, y en este estudio hemos buscado las diferencias en cuanto al uso de recursos y costes en función de la eosinofilia (Tabla 3). De los 186 pacientes incluidos, 98 tenían eosinófilos séricos elevados, frente a 70 con menos de 300 eosinófilos en suero. No había diferencias en edad, función pulmonar ni gravedad y todos los pacientes estaban mal controlados, con una media de 8 ± 8 exacerbaciones/año tratadas con glucocorticoides orales en el grupo con eosinofilia y 7 ± 6 en el grupo sin eosinofilia ($p = 0,406$). No hubo diferencias en el número de ingresos ($0,43 \pm 0,88$ versus $0,66 \pm 0,93$) ni de

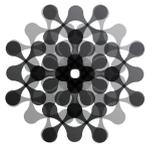
urgencias (media de dos al año en atención primaria y una al año en hospital en ambos grupos), pero cuando se hospitalizaban la estancia media fue superior en el segundo grupo ($2,20 \pm 5$ días frente a $5,56 \pm 8$, $p = 0,002$). Entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en costes totales (4.276 euros de media al año en el primer grupo frente a 5.166 euros en el segundo), pero sí en el coste por uso de recursos (1.393 euros al año frente a 2.659, $p = 0,007$) y en el coste total por exacerbaciones (1.290 euros al año frente a 2.576, $p = 0,005$). La conclusión es que entre los pacientes con asma grave no controlada candidatos a recibir omalizumab en condiciones de práctica clínica habitual no existen diferencias totales en cuanto a impacto económico en función de la eosinofilia en sangre. Sin embargo, el coste directo por consumo de recursos es mayor en los pacientes sin eosinofilia, pues aunque no tienen mayor número de exacerbaciones estas generan un coste más alto; pensamos que ello se debe a que tienen peor respuesta a los glucocorticoides y son exacerbaciones con más lenta recuperación (datos aún no publicados, solo remitidos en forma de comunicación al congreso anual de SEPAR). Como estamos viendo, los estudios farmacoeconómicos en asmáticos graves no controlados son en este momento muy relevantes y nos van a ayudar a tomar decisiones terapéuticas.

Tabla 3. Costes directos e indirectos anuales por paciente con asma grave no controlada en función de los eosinófilos séricos²⁴ en una serie de 186 pacientes candidatos a recibir omalizumab

Costes anuales	Sin eosinofilia (n=70) Media (DS)	Con eosinofilia (n=96) Media (DS) p ^a valor
Costes directos €	4.057 (3.654)	3.773 (11.070) p = 0,838
Recursos €	2.659 (3.578)	1.393 (2.374) p = 0,007
Exacerbaciones €	2.576 (3.550)	1.290 (2.337) p = 0,005
Visitas a urgencias hospitalarias €	205 (197)	216 (249) p = 0,774
Visitas a urgencias AP €	197 (239)	185 (268) p = 0,768
Ingresos hospitalarios €	2.153 (3.338)	854 (2.096) p = 0,002
Visitas médicas no programadas AP €	39 (58)	64 (88) p = 0,044
Visitas médicas no programadas al especialista €	43 (80)	53 (132) p = 0,575
Farmacológicos	1.398 (492)	2.359 (10.436) p = 0,443
Costes indirectos €	1.111 (3.043)	500 (1.739) p = 0,105
Coste total €	5.166 (5.094)	4.276 (11.161) p = 0,538

Bibliografía

1. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24.
2. National Institutes of Health. Global Strategy for asthma management and prevention. Publication n° 02-3659. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
3. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:93–101.
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio Asmacost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
5. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. Health economics of asthma: assessing the value of asthma interventions. *Allergy*. 2008;63:1581–92.
6. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J*. 1996;9:636–42.
7. Nieto A, Álvarez-Cuesta E, Boquete M, Mazón A, De la Torre F. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001;11:139–48.
8. Borderías Clau L, Zabaleta Murguionda M, Riesco Miranda JA, Pellicer Ciscar, Hernández Hernández JR, Carrillo Díaz T, et al. Coste y manejo de una crisis asmática en el ámbito hospitalario de nuestro medio (estudio COAX en servicios hospitalarios). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:313–21.
9. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322–6.
10. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:189–98.
11. Trapero M, Oliva J. GECA. Guía metodológica para la Estimación de Costes en Asma. 2017. Ed. Luzán 5 S.A. ISBN: 978-84-7989-872.
12. Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir Med*. 2007;101:2511–9.
13. Serra-Batlles J, Plaza V, Comella A. Cambios en la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida y los costes en una cohorte de pacientes asmáticos seguidos durante 10 años. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:482–7.
14. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Mäkelä MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish asthma programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax*. 2013;68:292–3.
15. Ojeda P, Sanz de Burgoa V; Coste Asma Study. Costs associated with workdays lost and utilization of health care resources because of asthma in daily clinical practice in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;24:234–41.
16. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernández-Sánchez T, Navarro-Artieda R. Persistencia al tratamiento y uso de recursos con corticosteroides y agonistas β -adrenérgicos de larga duración inhalados a dosis fijas para el tratamiento del asma: estudio retrospectivo de base poblacional. *Semergen* 2018;44:472–84. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.011>.
17. Gold LS, Smith N, Allen-Ramey FC, Nathan RA, Sullivan SD. Associations of patient outcomes with level of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:260–5.
18. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004;23:723–9.
19. Tan H, Sarawate C, Singer J, Elward K, Cohen RI, Smart BA, et al. Impact of asthma controller medications on clinical, economic, and patient-reported outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:675–84.
20. Williams SA, Wagner S, Kannan H, Bolge SC. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. *J Occup Environ Med*. 2009;51:780–5.
21. Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: severe asthma. *Crit Care*. 2002;6:30–44.
22. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101:1659–64.
23. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466–71.
24. Martínez Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, et al. Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica. *Farm Hosp*. 2019 (en prensa).
25. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73:116–24.



Solapamiento de asma grave y déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

Autoras

Rocío García-García, Rocío Magdalena Díaz-Campos

Unidad Multidisciplinar de Asma. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Correspondencia

Rocío García García
Hospital Universitario 12 de Octubre
Av. Córdoba, s/n. 28041 Madrid
Tel.: 637 854 211. E-mail: rocioneumo@yahoo.es

Resumen

Se presenta el caso clínico de una mujer con diagnóstico concomitante de asma grave de difícil control y déficit de alfa-1-antitripsina (AAT). En las guías de manejo del asma se recomienda la determinación de AAT principalmente como diagnóstico diferencial entre ambas entidades debido al infradiagnóstico del déficit de AAT existente en la población general, especialmente entre pacientes respiratorios catalogados generalmente como de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A propósito de este caso se establece la discusión del solapamiento de ambas entidades, descrito por otros autores, o bien si se trata de la evolución del propio déficit de alfa-1-antitripsina con un cuadro clínico distinto del enfisema tradicionalmente asociado. Además, se presentan las distintas opciones terapéuticas que podemos plantear dada la progresión de la enfermedad en una paciente con asma de perfil T2 con eosinofilia, dependiente de corticoides y con déficit de AAT. Las guías actuales recomiendan tratamiento sustitutivo en el déficit de AAT en mayores de 18 años con déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, no fumadores al menos durante los últimos 6 meses, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y $FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 80\%$, o, en casos no índice, que demuestren una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año si el FEV_1 está en el 70-80%. Se debe además descartar el déficit de IgA y que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día.

Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es una enfermedad hereditaria producida por mutaciones en el gen de la AAT. La AAT es un inhibidor de la proteasa sérica de la familia de las serpinas, de síntesis hepática. Bloquea proteasas sintetizadas por los neutrófilos, como la elastasa neutrofílica, la catepsina G y la proteinasa 3. Las concentraciones en plasma de la AAT están reducidas debido a distintas mutaciones en uno o en los dos alelos implicados. El gen que la codifica se sitúa en el brazo largo del cromosoma 14. La forma normofuncionante del gen se denomina M, y las disfuncionantes S y Z, esta última causante

de la enfermedad más grave. La mutación más frecuente es la Z en más del 90% de los casos y se produce por sustitución de la glicina por una lisina en la posición 342. La mutación Z es más frecuente en el norte de Europa, donde hasta un 4% de la población es heterocigota; en el sur de Europa la frecuencia es menor del 1%, y aún menor en la población afroamericana. Las formas homocigotas de genes disfuncionantes presentan principalmente un riesgo elevado de enfisema pulmonar de aparición temprana, máxime si el paciente es fumador, y en ocasiones se puede producir daño hepático, sobre todo en la infancia. Es una enfermedad infradiagnosticada y se estima que en España pueden existir unas 12.000 personas con el déficit grave homo-

cigoto. En las guías actuales¹ se recomienda la determinación de AAT en el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), adultos con bronquiectasias, asma del adulto parcialmente reversible, familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de AAT, clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia, hepatopatía de causa desconocida, disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma o panculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida.

En el caso concreto del asma, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)² recomienda descartar el déficit de AAT como una enfermedad que pueda simular asma. Sin embargo, algunos autores proponen que ambas enfermedades pueden coexistir³ por el desbalance proteasas/antiproteasas, que favorecería el estado inflamatorio a nivel pulmonar. Hay algunos estudios de prevalencia de déficit de AAT en asma grave en series de pacientes^{4,5}.

Se presenta a continuación el caso de una mujer joven con diagnóstico concomitante en la edad adulta de déficit de AAT y asma grave de difícil control, en seguimiento en la consulta de asma de difícil control de nuestro hospital.

Caso clínico

Mujer de 43 años con antecedentes familiares de madre y abuelos paternos asmáticos y abuela materna fallecida de cáncer de páncreas. Entre los antecedentes personales destacan presencia de obesidad (IMC 44), reflujo gastroesofágico y sinupatía. Nunca ha sido fumadora. A los 28 años es diagnosticada de asma tras un episodio agudo que requiere atención en urgencias hospitalarias, precisando tres ingresos en hospitalización neumológica durante los tres años siguientes por agudizaciones. Nunca ha precisado ingreso en la unidad de cuidados intensivos ni intubación orotraqueal. Con 29 años es diagnosticada de déficit de AAT (valores de AAT 61-62,5 mg/dL), fenotipo PISZ.

Con 39 años es remitida a la consulta de asma de difícil control por dificultad en el manejo clínico, con posible insensibilidad a corticoides. En el estudio para fenotipar el asma presenta sensibilización a pólenes de gramíneas con IgE 94,5 UI/ml y cifras de eosinófilos de hasta 800/ μ l (11,3%). El estudio de subclases de Ig y la autoinmunidad son normales. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) torácica, que presenta signos de enfermedad inflamatoria de la vía aérea, con pequeñas bronquiectasias cilíndricas y engrosamiento difuso de las paredes bronquiales, sin cambios respecto a una TAC realizada 5 años antes (Figura 1). Se realiza cuantificación del enfisema, que resulta del 0,1-0,2% (Figura 2).

Figura 1. TAC torácica con presencia de pequeñas bronquiectasias cilíndricas y engrosamiento de paredes bronquiales

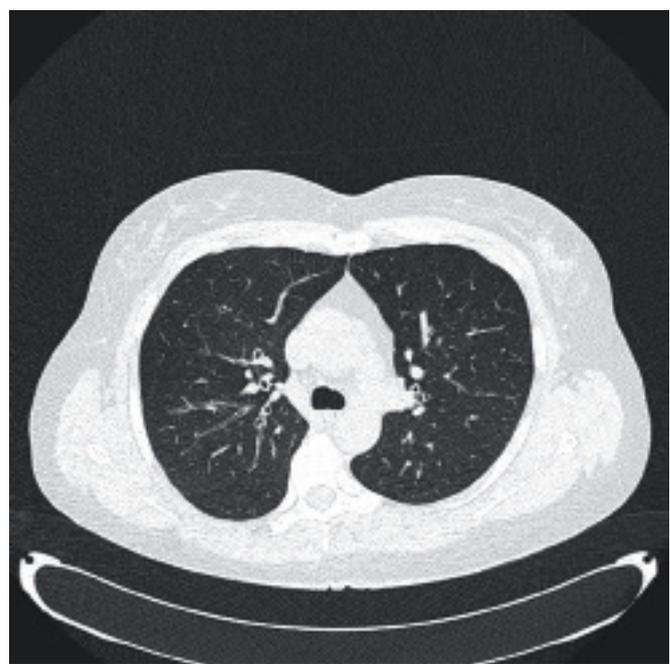


Figura 2. Mediciones volumétricas en la TAC torácica con cuantificación del enfisema respecto al volumen pulmonar total

Mediciones volumétricas				
Mediciones volumétricas				
Umbral = -950 HU				
		Volumen enfisema (cm ³)	Volumen total (cm ³)	Relación enfisema (%)
Ambos pulmones	■	4,5	5206,3	0,1
Pulmón derecho	■	1	2811,2	0
Lóbulo superior derecho	■	0,1	1146,6	0
Lóbulo medio derecho	■	0,8	429,8	0,2
Lóbulo inferior derecho	■	0,1	1234,7	0
Pulmón izquierdo	■	3,6	2395,2	0,1
Lóbulo superior izquierdo	■	1,1	1219,6	0,1
Lóbulo inferior izquierdo	■	2,4	1175,6	0,2

En las espirometrías presenta obstrucción al flujo aéreo variable, con FEV₁ que varía entre 2.810 ml (99%) y 1.060 ml (39%) en la última agudización, durante los últimos 5 años (Figuras 3 y 4). Presenta determinaciones de FeNO elevadas de hasta 105 ppb.

Figura 3. Espirometría forzada realizada durante agudización de asma

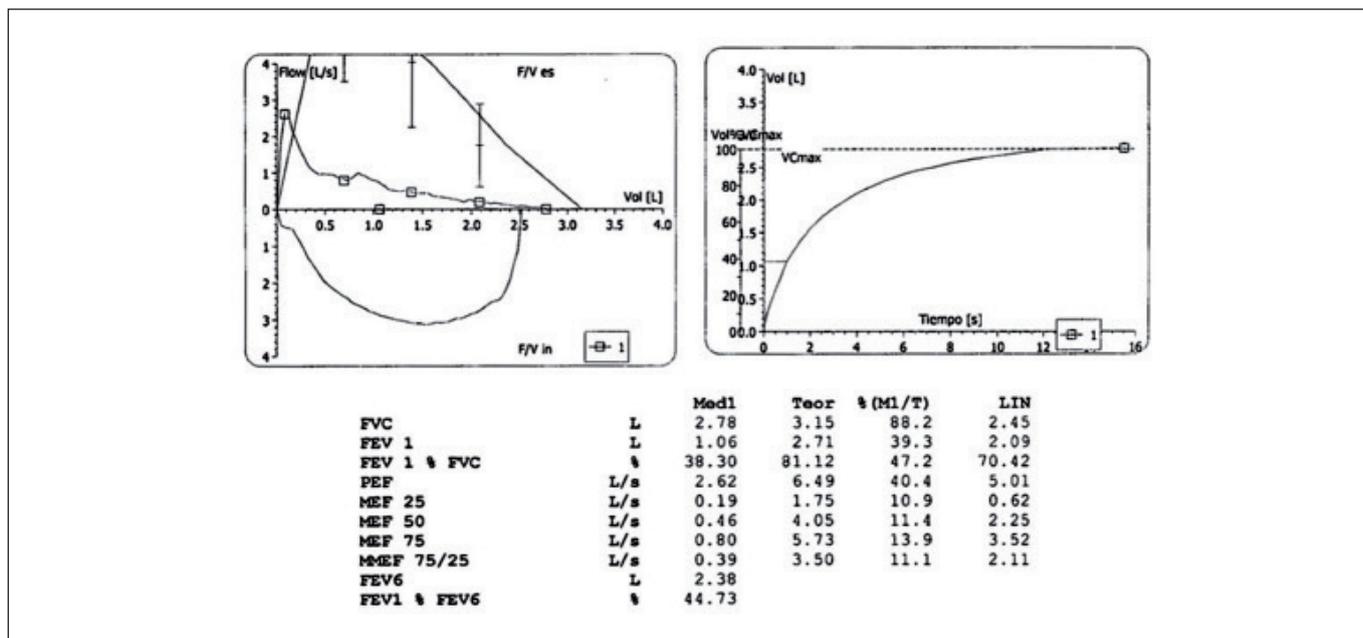
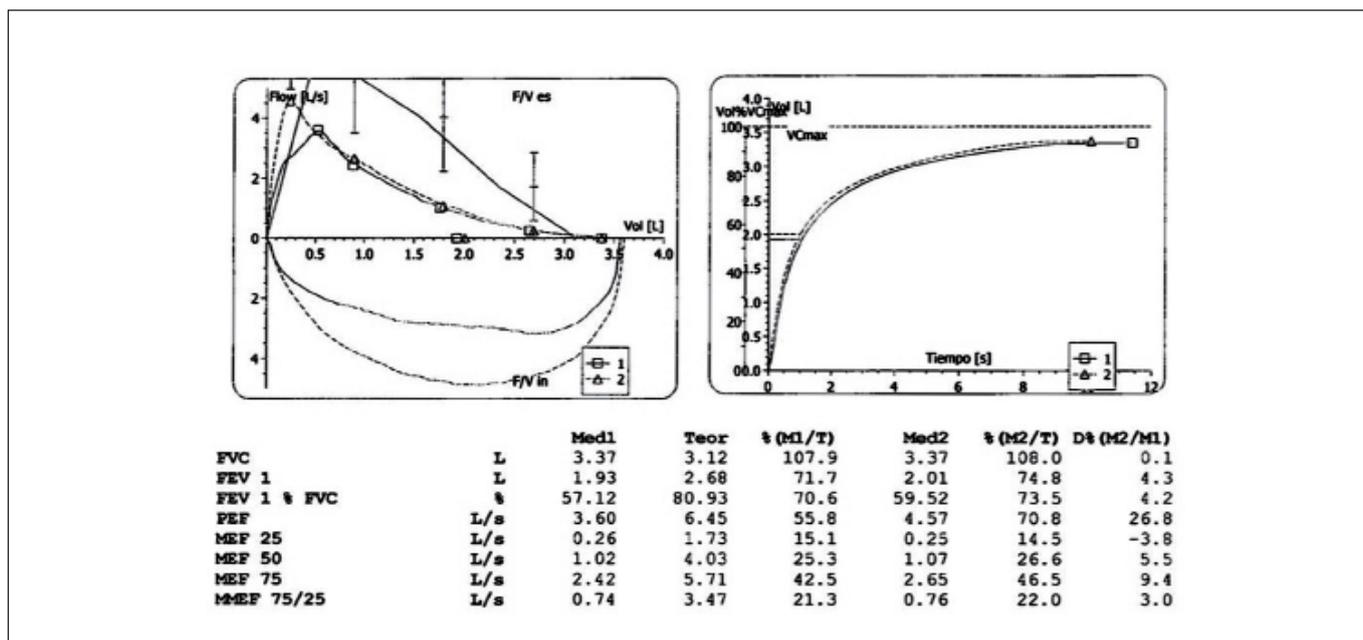


Figura 4. Espirometría forzada y test broncodilatador realizados en fase estable



En tratamiento actual es de fluticasona/formoterol 250/10 con dos inhalaciones cada 12 horas, fluticasona 500 cada 12 horas, tiotropio, omeprazol y budesonida nasal. Desde los 37 años realiza tratamiento con triamcinolona depot cada 25 días, con mejoría funcional e inflamométrica en comparación con el tratamiento con prednisona oral, a pesar de lo cual mantiene al menos tres agudizaciones anuales, que requieren ciclos de prednisona oral además de la triamcinolona.

A los 35 años realizó tratamiento con omalizumab, dada la presencia de sensibilización a gramíneas e IgE ligeramente elevadas, pero se retiró por ausencia de respuesta clínica. A los 42 años se pautó mepolizumab (cifras de eosinófilos de hasta 800/μl a pesar de tratamiento con corticoides sistémicos de forma continua), con ligera mejoría funcional y de síntomas, pero imposibilidad de retirada de corticoides sistémicos. Se suspendió el tratamiento por congestión nasal, rinorrea, estornudos y cefalea persistentes tras el inicio del fármaco, que incluso le impedían conciliar el sueño.

Se ha realizado test de Nijmegen, con un resultado de 22, y se ha descartado síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño mediante poligrafía respiratoria, que fue normal.

En el momento actual persiste mal control clínico, con sibilancias, disnea y síntomas nocturnos, con valores en el Asthma Control Test (ACT) de 7, empeoramiento clínico en periodo menstrual y agudizaciones frecuentes. Mantiene tratamiento con corticoides inhalados a dosis elevadas y corticoides sistémicos de forma permanente. Presenta buena adhesión terapéutica, con un test de adherencia a inhaladores (TAI) de 50 + 4. Realiza monitorización domiciliaria con Peak Flow, con cifras habituales de estabilidad de entre 300 y 360 lpm.

Dada la evolución actual y la situación clínica de la paciente se plantean como alternativas terapéuticas un fármaco antieosinófilo de distinto mecanismo de acción que mepolizumab, como el benralizumab, dado el fenotipo de asma eosinofílico de la paciente, y se valorará la posibilidad de tratamiento sustitutivo del déficit de alfa-1-antitripsina.

Discusión

El caso clínico presenta en primer lugar la disyuntiva del diagnóstico concomitante de asma y déficit de AAT, ambos diagnosticados durante la edad adulta. De hecho, se detectó el déficit de AAT durante la determinación de esta a raíz del estudio de la patología respiratoria de la paciente, tal y como recomiendan las guías actuales de asma². La relación entre asma bronquial y déficit de AAT se ha discutido en distintas publicaciones durante los últimos años. Aunque la manifestación clínica respiratoria del déficit de AAT, y que habitualmente asociamos a la enfermedad, es el enfisema precoz y la presencia de obstrucción al flujo aéreo, hay otras entidades, como el asma^{4,5} y las bronquiectasias^{6,7}, en las que distintas series de pacientes han demostrado una elevada prevalencia de déficit de AAT. En el asma algunos estudios sugieren que pacientes con algunos tipos de alelos deficitarios, especialmente del tipo S, que presenta nuestra paciente, pueden tener una mayor incidencia y gravedad del asma en el caso de que se manifieste⁸. Además, hay evidencia de que los pacientes con déficit de AAT que presentan hiperreactividad bronquial tienen peor pronóstico y un rápido descenso de la función pulmonar^{3,9}.

En cuanto al hecho de si estas enfermedades se pueden presentar de forma concomitante o son una manifestación distinta del propio déficit de AAT, se conoce que la presencia de atopia predispone genéticamente al asma, por lo que una de las teorías que defiende que puedan ser enfermedades concomitantes sugiere que en individuos atópicos la reducción de AAT podría precipitar una mayor gravedad de la hiperreactividad bronquial¹⁰. También se ha especulado que el desbalance entre elastasa y AAT a nivel pulmonar en estos pacientes podría favorecer un estado proinflamatorio, lo que también favorecería la aparición de asma bronquial¹¹, dado que la elastasa se ha encontrado aumentada en esputo inducido y es una proteinasa con propiedades secretagógicas y potente actividad proinflamatoria. Esta distinción es muy

difícil en casos como el presentado, puesto que el diagnóstico de ambas entidades se ha realizado de forma concomitante y la paciente presenta características de asma grave de inicio en la edad adulta que sugieren fenotipo de predominio T2 con clara eosinofilia asociada.

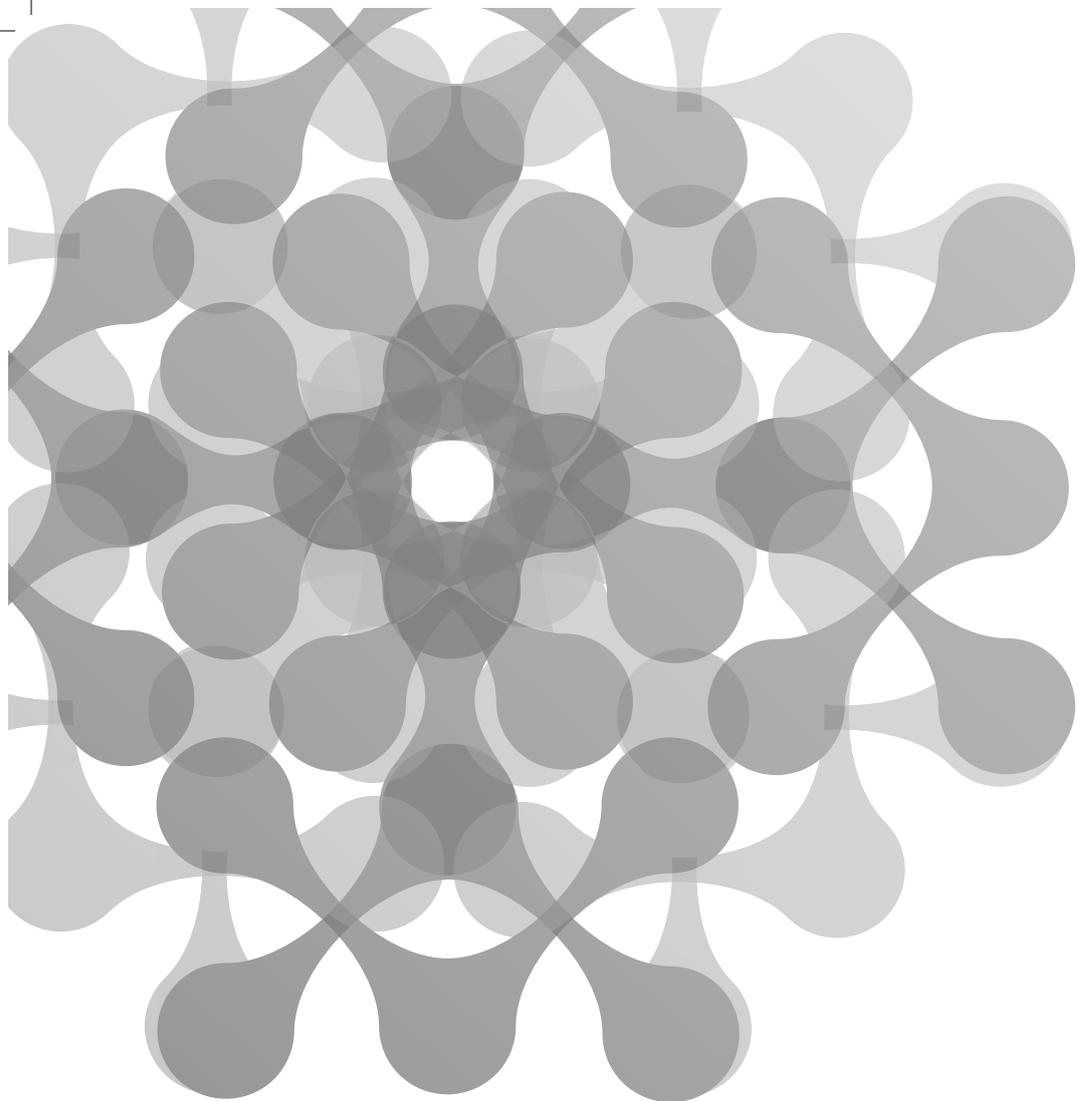
Respecto al tratamiento de la paciente, se ha realizado desde el inicio del diagnóstico tratamiento de forma intensiva para el asma, con broncodilatadores y corticoides sistémicos a dosis altas. Dada su gravedad, se han realizado dos intentos terapéuticos con tratamientos biológicos, el omalizumab y el mepolizumab, con escasa respuesta y, además, en el caso de mepolizumab, con efectos adversos asociados que obligaron a suspender el tratamiento. Si tenemos en cuenta únicamente el diagnóstico de asma grave, con eosinofilia, necesidad de corticoides sistémicos y presencia de agudizaciones, la paciente es candidata tanto a tratamientos anti-IL-5, como mepolizumab o reslizumab^{12,13}, como a tratamientos antirreceptor de la IL-5, en concreto el benralizumab, recientemente disponible en el sistema sanitario español¹⁴. Dados los efectos adversos presentados con mepolizumab y la respuesta parcial, se le ha planteado actualmente a la paciente la posibilidad de solicitar tratamiento con benralizumab, que ha aceptado.

En cuanto al manejo concreto del déficit de AAT, nos planteamos en el momento actual si la paciente se beneficiaría de tratamiento sustitutivo de la AAT. Las guías actuales recomiendan tratamiento sustitutivo en el déficit de AAT en mayores de 18 años con déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, no fumadores al menos durante los últimos 6 meses, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y $FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 80\%$, o, en casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año si el FEV_1 está en el 70-80%. Se debe además descartar el déficit de IgA y que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día. Nuestro caso no cumpliría de forma estricta todos los criterios para el inicio de terapia sustitutiva. En la literatura hay descrito un único caso de un paciente de 27 años con asma grave y déficit de AAT fenotipo PiMZ en el que se realiza tratamiento sustitutivo del déficit de AAT junto al tratamiento convencional del asma¹⁵. Desde la introducción del tratamiento sustitutivo los autores describen mejoría en los test de calidad de vida y una reducción en la necesidad de corticoides sistémicos.

En resumen, se trata de un caso de asma grave de difícil manejo, con dependencia de corticoides sistémicos desde hace años y persistencia de agudizaciones a pesar de los tratamientos instaurados, incluidos algunos fármacos biológicos a los que no ha tenido respuesta o que han provocado efectos adversos incapacitantes. Además, presenta un déficit de alfa-1-antitripsina con afectación de ambos alelos. En el momento actual nos planteamos si sería posible el abordaje de ambas patologías para reducir agudizaciones, reducir dosis de corticoides sistémicos y secundariamente sus efectos secundarios, así como prevenir una caída progresiva de la función pulmonar.

Bibliografía

1. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;30:50.
2. GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma. 2018. www.gemasma.com.
3. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:458–64.
4. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML, Barker AF, Buist AS, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2003;123:765–71.
5. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2006;100:1384–91.
6. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Bénichou J, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000;117:415–9.
7. Amaro R, Huerta A, Miravittles M. Is it asthma, is it bronchiectasis... or is it an alpha-1-antitrypsin deficiency? *Arch Bronconeumol*. 2011;47:376.
8. Miravittles M, Vilà S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, De la Roza C, et al. Influence of deficient alpha1-anti-trypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med*. 2002;96:186–92.
9. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2007;62:806–13.
10. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, Tantucci C, Grassi V. Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J Intern Med*. 2003;253:351–8.
11. Vignola AM, Bonanno A, Mirabella A, Riccobono L, Mirabella F, Profita M, et al. Increased levels of elastase and alpha1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:505–11.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–207.
13. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1572–81.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51–64.
15. Blanco I, Canto H, Flores J, Camblor C, Cárcaba V, De Serres FJ, et al. Long-term augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69:178–82.

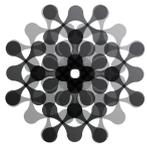


ASMA
REVISTA DE

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Premios Comunicaciones
Congreso SEPAR 2018

VOL. 3 / N° 3 / AÑO 2018



Caracterización del perfil inflamatorio agudo y resolución de la inflamación tras la deleción terapéutica del gen del receptor de IGFs (IGF1R) en ratones tratados con ácaros del polvo doméstico (HDM)

Autores

José M. García Pichel^a, Elvira Alfaro Arnedo^a, Joshua A. Gregory^b, Raquel Torrens Osés^a, Alejandra Roncero Lázaro^c, Carlos Ruiz Martínez^d, Mikael Adner^d, Iciar López García^a, Sergio Pineiro Hermida^a

^a CIBIR - Fundación Rioja Salud. Logroño (La Rioja), España

^b Adlego Biomedical AB. Uppsala, Suecia

^c Servicio de Neumología, Hospital San Pedro. Logroño (La Rioja), España

^d Hospital San Pedro. Logroño (La Rioja), España

^e Unit of Experimental Asthma and Allergy Research, Karolinska Institutet. Estocolmo, Suecia

Correspondencia

José M. García Pichel
CIBIR - Fundación Rioja Salud
C. Piqueras, 98, 3.^a planta. 26006 Logroño, España
Tel.: 638 056 014. E-mail: jgpichel@riojasalud.es

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperreactividad bronquial (HBR), hipersecreción de moco y remodelado de la vía aérea. Dado que recientemente hemos demostrado que la deficiencia del receptor del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF1R) en ratones atenúa la HBR y la secreción de moco después de la exposición crónica al ácaro del polvo doméstico (HDM)¹⁻², proponemos al IGF1R como potencial diana terapéutica a valorar en el estudio de la respuesta inflamatoria temprana al HDM.

Material y métodos

A ratones C57BL/6 normales y deficientes en IGF1R se les administró extracto de HDM por vía intranasal para analizar el aumento de la inflamación alérgica y la implicación de IGF1R en la inflamación aguda de las vías respiratorias. Adicionalmente, se indujo la deficiencia genética de IGF1R de forma terapéutica

para evaluar la resolución de la inflamación de las vías respiratorias tras la exposición al HDM.

Resultados

Tras la exposición aguda al HDM los ratones C57BL/6 presentaron aumento progresivo en el número de células inflamatorias en los lavados bronquioalveolares (BAL), incremento del remodelado bronquial y cambios en la expresión de marcadores relacionados. La inducción de la deficiencia de IGF1R inducida de forma preventiva provocó una reducción significativa en: i) recuento de neutrófilos y eosinófilos en BAL y médula ósea; ii) remodelado de las vías respiratorias; iii) hiperplasia de células secretoras de moco, y iv) expresión de indicadores moleculares asociados. Además, la deleción de IGF1R inducida de forma terapéutica promovió la resolución de la inflamación al contrarrestar la presencia de neutrófilos y eosinófilos en BAL, del remodelado de las vías respiratorias y de la sobreproducción de moco, así como cambios en la expresión de marcadores moleculares asociados en pulmón y suero.

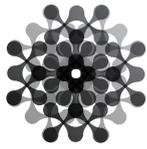
Conclusiones

Estos resultados demuestran que la deficiencia de IGF1R inducida de forma terapéutica en ratones resuelve la inflamación causada por HDM, y por lo tanto sugieren que IGF1R podría ser un candidato para desarrollar futuros enfoques terapéuticos para el tratamiento y la prevención del asma.

.....

Bibliografía

1. Piñeiro-Hermida S, Gregory JA, López IP, Torrens R, Ruiz-Martínez C, Adner M, et al. Attenuated airway hyperresponsiveness and mucus secretion in HDM-exposed Igf1r-deficient mice. *Allergy*. 2017;72:1317–26.
2. Piñeiro-Hermida S, Alfaro-Arnedo E, Gregory JA, Torrens R, Ruiz-Martínez C, Adner M, et al. Characterization of the acute inflammatory profile and resolution of airway inflammation after Igf1r-gene targeting in a murine model of HDM-induced asthma. *PloS One*. 2017;12(12):e0190159.



Identificación de miRNAs como biomarcadores moleculares del fenotipo mixto asma-EPOC (ACO)

Autores

Víctor J. Asensio Landa^a, Anna Tomàs Sangenís^a, Amanda Iglesias Coma^b, Luis Pérez de Llano^c, Antolín López Viña^d, Alfons Torrego Fernández^e, José Luis López-Campos Bodineau^f, Joan B. Soriano Ortiz^g, Eva Martínez Moragón^h, José Luis Izquierdo Alonsoⁱ, Javier Callejas González^j, Vicente Plaza Moral^k, Marc Miravittles Fernández^k, Juan José Soler Cataluña^l, Irina Bobolea^m, Francisco de Borja García-Cosío Piquerasⁿ

a Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears. Palma (Islas Baleares), España

b CIBERES - IdISBa. Palma (Islas Baleares), España

c Hospital Lucus Augusti. Lugo, España

d Hospital Puerta de Hierro. Madrid, España

e Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España

f Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, España

g Hospital de la Princesa. Madrid, España

h Hospital Doctor Peset. Valencia, España

i Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, España

j Hospital Universitario de Albacete. Albacete, España

k Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España

l Hospital Arnau de Vilanova. Valencia, España

m Hospital Clínic. Barcelona, España

n Hospital Universitario Son Espases. Palma (Islas Baleares), España

Correspondencia

Francisco de Borja García-Cosío Piqueras
Hospital Universitario Son Espases
Ctra. Valldemossa, 79. 07120 Palma (Islas Baleares), España
Tel.: 657 031 527. E-mail: borja.cosio@ssib.es

Introducción

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son las enfermedades respiratorias crónicas más comunes que, aunque tienen unas características clínicas y un sustrato inflamatorio diferentes, pueden solaparse en algunos pacientes, dando lugar al fenotipo mixto asma-EPOC, denominado ACO (de la sigla en inglés de *asthma COPD overlap*). El ACO se caracteriza por la presencia de eosinofilia y una respuesta al tratamiento diferente. Sin embargo, no existen herramientas diagnósticas precisas que permitan su identificación. Los microRNA (miRNA) son reguladores de la expresión génica y presentan un gran potencial como biomarcadores. Nuestra hipótesis es que existe un perfil de expresión de miRNAs diferencial entre los pacientes asma, EPOC y ACO que puede ser de utilidad como biomarcador molecular de estas patologías.

Material y métodos

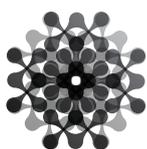
Se determinaron los perfiles de expresión de miRNA (GeneChip miRNA 4.0, Affymetrix) en suero de pacientes asma-fumador (SA), asma-no fumador (NSA), EPOC y EPOC-eosinofilia (EPOC-e) (n = 10 por grupo). Las muestras de suero provienen de pacientes del estudio multicéntrico CHACOS (Beca SEPAR 059/2016 y FIS 15/01263), con los siguientes criterios de inclusión: iguales o mayores de 40 años, cociente FEV₁/FVC < 0,70 postbroncodilatador, con diagnóstico clínico de asma, EPOC o ACO (SA o EPOC-e). Se consideró eosinofilia con recuentos > 200 en sangre o presencia de > 3% eosinófilos en esputo.

Resultados

La comparación de los perfiles de expresión de miRNAs entre los grupos de pacientes ha identificado 33 miRNAs, que se encuentran diferencialmente expresados (DE; eBAYES $p < 0,05$, Fold Change ± 2): 18 miRNAs DE en la comparación EPOC vs EPOC-e, 13 en NSA vs EPOC-e, 11 en SA vs EPOC-e, 6 en SA vs NSA, 2 en NSA vs EPOC y 1 en SA vs EPOC. De forma característica, todos los miRNAs DE en las distintas comparaciones del grupo EPOC-e (29 miRNAs) presentan un nivel de expresión disminuido. Aplicando un estudio de *clustering* jerárquico se identifica un patrón de expresión de miRNAs característico de los pacientes con EPOC-e, con especial significación en el miR-619-5p y el miR-4486.

Conclusiones

Los pacientes con EPOC-e presentan un perfil de expresión de miRNAs característico que nos permite diferenciarlos respecto a pacientes diagnosticados con asma o EPOC. El miR-619-5p y el miR-4486 pueden ser buenos candidatos como biomarcadores moleculares en suero de EPOC-e.



Influencia sobre la biometría fetal del tratamiento del asma bronquial durante la gestación: resultados preliminares

Autores

M. Auxiliadora Romero Falcón^a, Juan Francisco Medina Gallardo^a, Lutgardo García Díaz^b, Antonio Paredes Jiménez^a, Aixa García Maldonado^a, Belén Gómez Rodríguez^a, Francisco Javier Álvarez Gutiérrez^a

^a Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, España

^b Hospital de la Mujer. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, España

Correspondencia

M. Auxiliadora Romero Falcón
Hospital Virgen del Rocío
Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla, España
Tel.: 95 501 69 25. E-mail: auxiromero@separ.es

Introducción

El control y el tratamiento adecuado durante la gestación evitan consecuencias materno-fetales importantes. La controversia sobre la influencia del tratamiento esteroideo en el feto ha originado diferentes estudios.

El objetivo es analizar en una muestra de pacientes asmáticas embarazadas, en seguimiento en consulta monográfica, la influencia del tratamiento con corticoides inhalados realizado durante la gestación sobre la biometría fetal según ecografías seriadas.

Material y métodos

Analizamos a un grupo de asmáticas gestantes que acudían de forma reglada a una consulta monográfica de asma-embarazo en un hospital de tercer nivel. Se analizaron, entre diferentes factores clínicos y funcionales, el tratamiento prescrito y realizado durante la gestación (confirmado por test de adherencia TAI) y ajustado por dosis equivalente de beclometasona y los datos de biometría fetal (diámetro biparietal o DBP, circunferencia abdominal o CA y longitud del fémur o LF) al final de la gestación y recogidos en las ecografías programadas por obstetricia. Se incluyó como grupo de control a las embarazadas que por la evolución del asma no habían precisado ningún tipo de tratamiento. Se realizó un análisis correlacional entre las variables

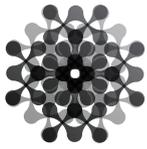
para conocer si existía algún tipo de relación lineal o no lineal entre ellas.

Resultados

Se incluyó a un total de 43 pacientes, con una edad media de 33,4 años (17-44). La clasificación del asma bronquial según la gravedad fue la siguiente: 47% intermitente, 25% persistente leve, 21% persistente moderada y 7% grave. La edad gestacional media del nacimiento fue a las 39 semanas. La biometría fetal medida en estudio ecográfico realizado en el tercer trimestre (32-36 semanas) mostraba valores medios de LF de 68 mm, de CA de 320 mm y de DPB de en torno a 88 mm. En el estudio comparativo del grupo de control respecto a las pacientes que recibían corticoides inhalados a diferentes dosis (baja, media y alta, según GEMA 4.2), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de corticoide inhalado y las medidas fetales.

Conclusiones

En nuestra serie el uso de corticoides inhalados en gestantes no se relaciona con una alteración de la biometría fetal. Aunque debe confirmarse con muestras más amplias, nuestros resultados apoyan la importancia del tratamiento adecuado y la seguridad del corticoide inhalado en el manejo del asma bronquial durante la gestación.



Criterios que motivan los descensos de escalón terapéutico (*step-down*) en asmáticos de moderados a graves en la práctica clínica y factores que condicionan su fracaso

Autores

Eva Martínez Moragón^a, Julio Delgado Romero^b, Alberto Levy Naon^c, Francisco Javier González Barcala^d, Virginia Serrano Gutiérrez^e, Antonio Moreno Fernández^f

^a Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España

^b Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España

^c Consulta privada. Ceuta, España

^d Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). Santiago de Compostela (La Coruña), España

^e Hospital San Juan de Dios. León, España

^f Consulta privada. Aranjuez (Madrid), España

Correspondencia

Eva Martínez Moragón
Hospital Universitario Doctor Peset
Av. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España
Tel.: 667 081 630. E-mail: evamartinezmoragon@gmail.com

Introducción

Las guías de consenso del asma recomiendan que el tratamiento farmacológico de mantenimiento se ajuste periódicamente en función del control. En la práctica habitual muchos facultativos son reticentes a bajar escalones de tratamiento (*step-down*) por temor a perder el control, pues no se conocen bien los factores que determinan el éxito de esta estrategia.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo en el que participaron 226 investigadores españoles. Se incluyó a 589 pacientes ≥ 18 años, diagnosticados de asma persistente de moderada a grave y en tratamiento con combinaciones fijas de CI/LABA, en quienes se hubiera efectuado al menos un *step-down* en el año 2016. El objetivo es determinar los factores que en la práctica clínica motivan el *step-down* e identificar los factores de fracaso del mismo.

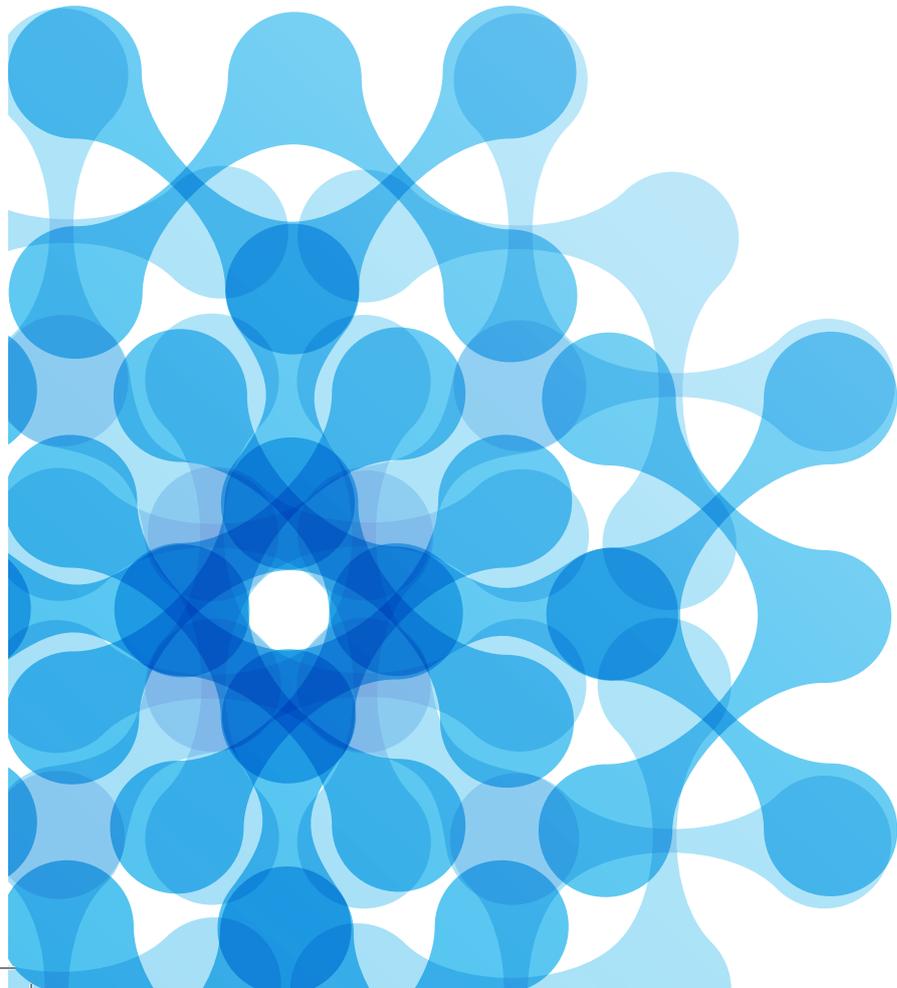
Resultados

Los motivos principales que llevaron al facultativo a realizar el *step-down* fueron la mejoría de los síntomas diurnos (32%) y la de la limitación de actividades (24%). Solo el 9% refiere haber efectuado el *step-down* por mejoría en el FEV₁ y solo el 3% por ausencia de exacerbaciones en el año previo. En el análisis estadístico, los factores relacionados con el fracaso del *step-down* fueron la presencia de más de una comorbilidad ($p < 0,016$), el mayor nivel de gravedad (persistente moderada vs persistente grave) ($p < 0,001$), un FEV₁ más bajo ($p < 0,001$), la mayor edad del paciente ($p < 0,006$) y una duración de asma controlada menor de 6 meses antes de realizar el *step-down* ($p < 0,008$). No se ha relacionado con el fracaso del *step-down* que se trate de un asma alérgica o no, el IMC, los antecedentes de tabaquismo, la eosinofilia, la prueba broncodilatadora, el FENO o el haber tenido o no exacerbaciones en el año previo.

Conclusiones

Los criterios clínicos suelen condicionar en la práctica habitual el *step-down* de los pacientes. Para que este descenso de medicación no lleve a los pacientes a perder el control del asma debemos valorar también su edad, la gravedad previa, la obstrucción ventilatoria, las comorbilidades y el tiempo en que se mantiene controlado antes de bajar el escalón terapéutico.

(Este estudio ha sido promovido por Mundipharma.)



Con la colaboración de

