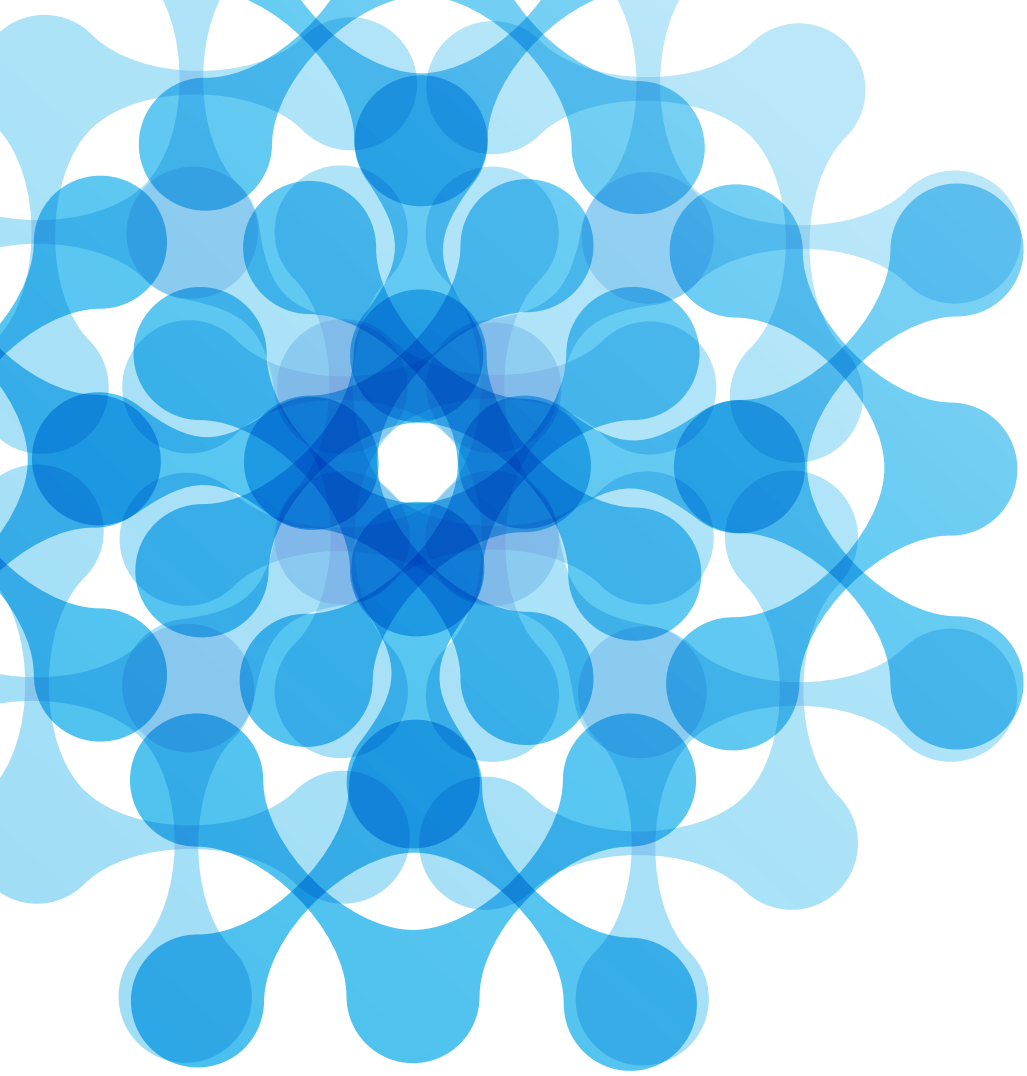


REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Revista del año en asma 2015

Asma inducida por el esfuerzo y deporte. Una puesta al día práctica

Ciclo menstrual y asma en la mujer

EPOC eosinofílico

Implicaciones funcionales y clínicas de la pequeña vía aérea en el asma bronquial

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

Editorial**Respira**

VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016

REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

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

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidenta
Dra. Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)

Vicepresidente Cirujano Torácico
Dra. Ana María Gómez Martínez (Madrid)

Vicepresidente Neumólogo
Dr. Ramón Agüero Balbín (Santander)

Secretaria General
Dra. Estrella Fernández Fabrellas (Valencia)

Vicesecretaria-Tesorera
Dra. Mª. Ángeles Fernández Jorge (Palencia)

Coordinadores de Área

Área Asma
Dra. Eva Martínez Moragón (Valencia)

Área Circulación Pulmonar
Dr. Javier De Miguel Díez (Madrid)

Área Cirugía Torácica
Dr. Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)

Área Enfermería Respiratoria
D.E. Meritxell Peiró Fàbregas (Barcelona)

Área EPID (Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas)
Dr. José Antonio Rodríguez Portal (Sevilla)

Área EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)
Dr. Ciro Casanova Macario (Tenerife)

Área EROM (Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental)
Dra. Carmen Diego Roza (A Coruña)

Área Fisioterapia Respiratoria
Dr. D.F. Jordi Vilaró Casamitjana (Barcelona)

Área Oncología
Dr. José María Matilla González (Valladolid)

Área Tabaquismo
Dr. José Ignacio De Granda Orive (Madrid)

Área Técnicas y Trasplante Pulmonar
Dr. Enrique Cases Viedma (Valencia)

Área TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias)
Dr. Francisco Javier García Pérez (Madrid)

Área TRS-VM-CRC (Trastornos Respiratorios del Sueño -Ventilación Mecánica - Cuidados Respiratorios Críticos)
Dr. Carlos Egea Santaolalla (Vitoria)

Comité Editorial

Editor Jefe
Eva Martínez Moragón (Valencia)

Editores Asociados
Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)
Astrid Crespo-Lessmann (Barcelona)
Andrea Trisán Alonso (Madrid)

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

Con la colaboración de

Pfizer

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 previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Revista de Asma con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, *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 tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente 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 realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud.

Editorial Respira no asume responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos 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 independiente, 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: 2604-5524

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

SUMARIO

AÑO 2016 / VOLUMEN 1 - NÚMERO 1

VII PRÓLOGO
1 REVISTA DEL AÑO EN ASMA 2015
1 Resumen
1 Introducción
1 Genética
2 Fenotipos
2 Comorbilidades y factores de riesgo
2 Control
2 Tratamiento
4 Actividad física y composición corporal
4 Educación
5 Bibliografía
7 ASMA INDUCIDA POR EL ESFUERZO Y DEPORTE. UNA PUESTA AL DÍA PRÁCTICA
7 Resumen
7 Introducción
8 La crisis de asma de esfuerzo
8 El deportista de alto nivel
8 La medicación del asma y el dopaje
8 Prevención y tratamiento
11 Agradecimientos
11 Bibliografía
14 CICLO MENSTRUAL Y ASMA EN LA MUJER
14 Resumen
14 Introducción
15 El ciclo menstrual
15 Influencia del ciclo menstrual en la salud de la mujer fértil
16 Relación entre el ciclo menstrual y el asma en la mujer en edad fértil
18 Conclusiones
18 Declaración
18 Declaración de conflicto de interés
18 Agradecimientos
18 Bibliografía

22 EPOC EOSINOFÍLICO
22 Resumen
22 EPOC y asma. Similitudes y diferencias
23 Identificación de un fenotipo mixto EPOC-asma o ACOS
23 Criterios diagnósticos
23 Eosinofilia y ACOS
24 Nuevos biomarcadores de la inflamación Th2
24 Bibliografía
26 IMPLICACIONES FUNCIONALES Y CLÍNICAS DE LA PEQUEÑA VÍA AÉREA EN EL ASMA BRONQUIAL
26 Resumen
26 Introducción
26 Pequeña vía aérea
27 Estudios en vías distales
28 Conclusiones
28 Conflicto de interés
28 Bibliografía

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Prólogo

Con este número inauguramos una nueva publicación SEPAR, que será una revista periódica del Área de Asma. El comité editorial de la revista estará integrado por los miembros del Comité Ejecutivo del Área de Asma SEPAR y se editarán tres números anuales: el primero coincidiendo con la reunión de invierno, el segundo coincidiendo con el congreso anual y el tercero en otoño. La revista incluirá revisiones de aspectos relacionados con el asma y el manejo de los pacientes considerados de interés para los miembros del área, pudiendo incluirse también otro tipo de artículos si se considera apropiado. La publicación quedará alojada en la web de SEPAR, desde donde se podrán consultar todos los números.

Estamos convencidos de que esta iniciativa será muy bien acogida y resultará muy útil, pues permitirá a muchos profesionales mantenerse actualizados sobre los diversos aspectos relacionados con esta enfermedad. Os animamos no solo a leerla y consultarla en vuestro quehacer diario, sino a participar en ella remitiendo vuestros trabajos y artículos.

Es un motivo de enorme satisfacción que por fin este proyecto vea la luz. En este primer número se abordarán algunas de las ponencias presentadas a la reunión de invierno de este mismo año, incluida la revista del año 2015 que, como todos sabéis, es un resumen de lo más importante que se ha publicado sobre el asma en el último año.

Damos las gracias a todos los que han hecho posible la publicación de *Revista de Asma* y esperamos que tengáis muy presente esta nueva herramienta de comunicación científica.

Auxiliadora Romero
Astrid Crespo
Andrea Trisán
Eva Martínez Moragón
Comité Ejecutivo del Área de Asma

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

AÑO 2016 / VOLUMEN 1 - NÚMERO 1

Coordinadora del comité científico: Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

Revista del año en asma 2015

– Silvia Pascual Erquicia

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao-Usánsolo. Galdakao, Vizcaya, España

Asma inducida por el esfuerzo y deporte. Una puesta al día práctica

– Franchek Drobnic[a,b,c]

a Departamento de Investigación CAR-GIRSANE. Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España
b FC Barcelona Servicios Médicos. Barcelona, España
c Unitat de Medicina de l'Esport de l'Hospital de Sant Joan de Déu. Barcelona, España

Ciclo menstrual y asma en la mujer

– Antonio Pereira-Vega[a]
– José Luis Sánchez-Ramos[b]
– Michael Alwakil Olbah[c]

a UGC de Neumología y Alergia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva, España
b Departamento de Enfermería. Universidad de Huelva. Huelva, España
c Hospital Virgen de las Montañas. Villamartín, Cádiz, España

EPOC eosinofílico

– Borja G. Cosío

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España

Implicaciones funcionales y clínicas de la pequeña vía aérea en el asma bronquial

– Manuel Jorge Rial Prado
– María Rosario López Rico
– Antonio Parra Arrondo

Servicio de Alergología. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña, España

REVISTA DE ASMA
VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016
EditorialRespira

Revista del año en asma 2015

Autora

Silvia Pascual Erquicia

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao-Usánsolo. Galdakao, Vizcaya, España

Correspondencia

Silvia Pascual Erquicia
Servicio de Neumología, Hospital Galdakao-Usánsolo
Bº Labega, s/n, 6ª planta. 48960 Galdakao, Vizcaya, España
Tel.: 653 01 79 42. E-mail: *silvia.pascualerquicia@osakidetza.eus*

Resumen

El objetivo de esta revisión ha sido resumir las publicaciones más relevantes del 2015 sobre asma. Se han descrito nuevas características genotípicas y fenotípicas asociadas a la enfermedad. El efecto transgeneracional del humo del tabaco y el instrumentalismo en los partos han contribuido al aumento de la prevalencia de asma en las últimas décadas. Emplear nuevos dispositivos inhalatorios puede mejorar el control de la enfermedad y se están desarrollando nuevas vías para formulaciones terapéuticas de rescate. El tiotropio ha mostrado los mejores resultados en el subgrupo de pacientes con asma grave. Se están estudiando diferentes moléculas que actúen como corticoides disociados para disminuir los efectos adversos de estos fármacos, así como fármacos biológicos que actúen en diferentes vías de la inflamación y otras estrategias terapéuticas. En el abordaje del paciente asmático se debería incidir en aspectos que han demostrado estar estrechamente relacionados con el control de la enfermedad, como son la actividad física y la composición corporal. Los programas de manejo de enfermedades crónicas que se centran en las necesidades de los asmáticos, integrando y coordinando a diversos profesionales de la salud, han demostrado mejorar la calidad de vida, la gravedad y la función pulmonar de los pacientes con asma.

Introducción

A lo largo de todo el 2015 se han generado un total de 7.234 publicaciones sobre asma, 286 menos que el año previo, lo que frena la tendencia ascendente de los últimos años. Para realizar esta revisión se han seleccionado los trabajos con mejor diseño y metodología que han sido publicados en las revistas de mayor impacto para la sociedad neumológica, las comprendidas en el primer cuartil y algunas que, a pesar de no cumplir estos requisitos, están especializadas en la enfermedad, por lo que se ha considerado que debían ser incluidas en el análisis. Finalmente, se presentan los artículos más relevantes y aquellos que han generado más editoriales, dando prioridad a los realizados en adultos.

Genética

El cromosoma 5q31-33 es uno de los principales implicados en el asma y en los rasgos relacionados con la misma. Los genes IL13, CD14 y ADRB2, localizados en este cromosoma, son los más frecuentemente asociados a la enfermedad. Los polimorfismos Arg16Gly y Gln27Glu del gen ADRB2 no determinan la aparición de asma por sí mismos; sin embargo, el haplotipo GG-CG está asociado con un riesgo elevado de padecer la enfermedad[1]. También se han asociado otros haplotipos del ADRB2 con mayor riesgo de desarrollar asma infantil (AGGACC, AGGAAG, TGAGAG, AGGAAC y AAGGAG), así como haplotipos del gen SPINK5 (GGCT, AATC y AGTT), localizado en el cromosoma 5q32[2].

Christenson et al. han encontrado que los genes que se expresan en sujetos asmáticos de forma diferencial también se aíslan en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) más graves. Además, la expresión genética que induce una mayor respuesta Th2 está ligada a pacientes EPOC sin síntomas de asma, así como a una mayor eosinofilia, respuesta broncodilatadora y respuesta a tratamiento con corticosteroides[3].

Fenotipos

El S-Nitrosoglutatión (GSNO) es un relajante endógeno del músculo liso. Con el objetivo de evaluar si un catabolismo aumentado de esta molécula se relaciona con determinadas características clínicas de pacientes con asma, se ha llevado a cabo un estudio que mide la expresión y actividad de la enzima GSNO reductasa, así como las características fenotípicas y genotípicas de 66 sujetos asmáticos. Aunque esta enzima está elevada en pacientes asmáticos, no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, se asocia a sujetos más jóvenes, con debut temprano de los síntomas y niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE)[4].

Comorbilidades y factores de riesgo

Magnus et al. presentan un interesante estudio sobre el efecto transgeneracional de la influencia de la exposición a humo de tabaco prenatal en el desarrollo de asma en la cohorte del estudio noruego "Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)". Se trata de un estudio prospectivo de mujeres embarazadas a las que se preguntaba si sus madres habían fumado durante el embarazo. Los nietos cuyas abuelas fumaron en el embarazo de sus madres tienen un mayor riesgo de desarrollar asma[5]. Asimismo, el parto mediante cesárea, ya sea programada o de emergencia, aumenta el riesgo de padecer asma en un 20% comparado con un parto vaginal[6]. El aumento del instrumentalismo en los partos producido en las últimas décadas podría explicar en parte el aumento concomitante de la prevalencia de asma.

Un metaanálisis sobre estudios de la diversidad de hongos en domicilio concluye que la exposición elevada a las especies *Penicillium, Aspergillus, Cladosporium y Alternaria* aumenta el riesgo tanto de debut de la enfermedad como de agravamiento de la misma[7]. Además, la sensibilización a estos alérgenos se asocia con un peor control y niveles más elevados de la interleucina IL-33[8].

El asma agravada por ácido acetilsalicílico (AAS) es un síndrome complejo caracterizado por asma de debut en la edad adulta, poliposis / rinosinusitis crónica y sensibilización a AAS. La prevalencia de este síndrome oscila en torno al 7% (5-12%) y esta cifra se duplica en el caso del asma persistente grave[9]. La identificación de este subgrupo de pacientes es importante debido a la elevada morbilidad que presenta y a la posibilidad de tratamiento con desensibilización.

El comité de centros de investigación clínica de asma de la Asociación Americana de Pulmón ha publicado los resultados de un ensayo clínico de doble ciego, controlado con placebo, en niños y adultos sobre el efecto del tratamiento de la patología nasosinusal con mometasona nasal durante 24 semanas en el control del asma[10]. Los autores concluyen que el tratamiento prolongado de la patología nasosinusal no mejora el control del asma (medido por el cuestionario Asthma Control Test, ACT) ni en niños ni en adultos. Únicamente se produce una mejoría significativa en el control de los síntomas del asma y los síntomas nasales en adultos; sin embargo, estos hallazgos no se reproducen en niños.

Una comorbilidad que se observa que cada día produce una mayor influencia tanto en el desarrollo de asma como en la función pulmonar es la obesidad. Los pacientes asmáticos con obesidad tienen una mayor activación de macrófagos, lo que puede contribuir a un peor control clínico y de la función pulmonar[11].

Asimismo, la psicomorbilidad, que tan frecuentemente se asocia también a la enfermedad, produce elevados costes económicos directos e indirectos. Se ha realizado un estudio para estimar la pérdida de productividad asociada a la combinación de estas dos condiciones potencialmente prevenibles. En los sujetos con asma sin psicomorbilidad el mal control de la enfermedad se asocia con costes más elevados. Sin embargo, en sujetos con psicomorbilidad, esta pérdida de productividad es tan elevada que no existe sinergia con el grado de control del asma[12].

Durante las agudizaciones de sujetos con asma, una quinta parte de los pacientes atendidos en los servicios de urgencia presenta recaídas durante el primer mes, a pesar de haber recibido un tratamiento adecuado según las guías clínicas. Estas recaídas se asocian significativamente con el género femenino, una duración de los síntomas superior a 24 horas, una mayor gravedad de la enfermedad y el uso de cámaras espaciadoras[13]. Estos resultados podrían sugerir estrategias terapéuticas más agresivas en pacientes con mayor riesgo de recaídas.

Control

Honkoop et al. han llevado a cabo un ensayo en atención primaria para comparar el control de los pacientes guiado por síntomas comparado con el control de la enfermedad guiado conjuntamente por síntomas y valores de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)[14]. En este nivel, la estrategia de control mediante síntomas y la FeNO reduce el uso de tratamiento mientras aumenta el control clínico y la calidad de vida de estos pacientes, convirtiéndose en la medida más costo-efectiva.

Tratamiento

CORTICOSTEROIDES INHALADOS (CEI)

El uso de un nuevo dispositivo inhalatorio que controla la maniobra respiratoria completa, utilizando budesonida a dosis de 1 mg cada 12 horas en pacientes con asma grave corticodependiente, reduce la dosis de corticosteroides orales (CEO) sin empeorar el control de los pacientes cuando se compara con placebo. El tratamiento con este dispositivo reduce las exacerbaciones comparado con los pacientes que siguen la misma dosis de budesonida inhalada con un compresor convencional, aunque el diseño del estudio no permite asegurar estos resultados[15].

En pacientes con asma que presentan una limitación crónica al flujo aéreo, se ha observado una mayor broncodilatación con albuterol cuando se inhala conjuntamente con mometasona. Se trata de un pequeño ensayo con quince pacientes, y aunque las conclusiones deberían ser confirmadas en un estudio de mayor

tamaño, estos hallazgos podrían cambiar las bases para el desarrollo de nuevas formulaciones de rescate para pacientes con asma[16].

Con el objetivo de evaluar la respuesta al añadir ciclesonida a pacientes con asma refractaria en tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados, se desarrolla un trabajo con treinta sujetos que previamente habían experimentado una respuesta positiva con dos semanas de tratamiento con 30 mg de prednisolona oral, presentando una abolición de la eosinofilia en esputo y mejorías clínicas y funcionales. Los pacientes son aleatorizados a seguir un tratamiento con 320 mg de ciclesonida inhalada dos veces al día o placebo más su tratamiento basal con inhaladores y corticoides orales, objetivando un menor aumento de eosinofilia en esputo en aquellos sujetos tratados con ciclesonida frente a los tratados con placebo cuando los pacientes no modifican su tratamiento de base. No se producen, sin embargo, diferencias en cuanto a control ni en cuanto a función pulmonar. La medición de la FeNO no resulta útil para valorar las diferencias entre grupos[17].

Los CEI de partícula pequeña pueden tener un efecto diferencial en el tratamiento de pacientes asmáticos fumadores o exfumadores, con una clara tendencia a disminuir las agudizaciones y mejorar el control de la enfermedad[18].

TIOTROPIO

Rodrigo y Castro-Rodríguez[19] han publicado los resultados de un metaanálisis evaluando el papel del tiotropio en los diferentes escalones de gravedad del asma. Se han incluido trece estudios con casi 5.000 pacientes asmáticos adultos estables. Añadir tiotropio a una terapia con corticosteroides inhalados en pacientes con asma leve o moderada mejora significativamente la función pulmonar y disminuye las agudizaciones. El resultado de añadir tiotropio en pacientes moderados mal controlados con dosis medias o altas de CEI no es inferior al de añadir agonistas ß2 de acción prolongada (LABA). Estos hallazgos se han confirmado en una publicación posterior con una subpoblación de raza negra[20], teniendo en cuenta polimorfismos del *locus* Arg16Gly del gen ADRRB2. Tampoco se han encontrado diferencias en adherencia a pesar de usarse en dos dispositivos diferentes. Pero los mejores resultados se han observado en los pacientes con asma grave, combinado con una terapia con CEI y LABA, en que ha demostrado que mejora la función pulmonar y el control y disminuye las exacerbaciones en un 30%.

AGONISTAS NO ESTEROIDEOS

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son principalmente mediados a través de expresión genética, inhibiendo la acción de factores de transcripción proinflamatorios a través de la desacetilación de histonas, inactivando así genes proinflamatorios, lo que conlleva una reducción de proteínas inflamatorias. Muchos de los efectos adversos de estos tratamientos se producen a través de esta misma transactivación genética. Con el objetivo de disminuir los efectos adversos no deseados se están estudiando moléculas no esteroideas con afinidad por receptores glucocorticoideos que reproduzcan los efectos antiinflamatorios sin los efectos secundarios. Así, en pacientes con asma leve, el GW870086X ha demostrado disminuir la hiperrespuesta bronquial (HRB) comparado con placebo[21], y el AZD5423 disminuye la HRB, la eosinofilia y la respuesta alergénica comparada con placebo con mejores resultados que la budesonida[22]. Ambas moléculas han demostrado ser seguras a corto plazo.

BIOLÓGICOS

La eficacia del omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE, ha sido ampliamente demostrada en estudios previos. La adherencia al tratamiento en cinco años de seguimiento está relacionada con la frecuencia de administración del mismo. Así, la administración cada cuatro semanas tiene una adherencia más elevada que la administración cada dos semanas[23]. Otros factores asociados a una mejor adherencia son una edad más elevada y mayor obstrucción pulmonar.

Algunos autores sugieren el uso de omalizumab en determinados pacientes con elevado riesgo de agudizaciones graves en los que no se haya podido mejorar la adhesión al tratamiento convencional por otros medios[24]. En un ensayo clínico llevado a cabo en niños con mala adherencia al tratamiento a pesar de un mal control clínico, en los que previamente se habían probado otras estrategias exitosas para aumentar la adherencia, el tratamiento con omalizumab disminuyó la HRB y mejoró el control clínico a pesar de no mejorar la adherencia al tratamiento convencional.

Sobre el lebrikizumab, anticuerpo monoclonal que se une a la interleucina IL-13 y la inactiva, se ha publicado un trabajo que reúne los ensayos clínicos LUTE y VERSE sobre esta molécula. Los datos resultantes son consistentes con los previamente publicados: lebrikizumab mejora la función pulmonar y disminuye las agudizaciones en pacientes con asma persistente de moderada a grave que permanecen no controlados a pesar de tratamiento intensificado, sobre todo en aquellos con niveles de periostina elevados[25].

Hernández et al.[26] evalúan el efecto del anakinra, un antagonista del receptor IL-1 en sujetos sanos. Los niveles de la interleucina IL-1b están elevados en el lavado broncoalveolar y en el esputo de sujetos asmáticos, y estos niveles son mayores en pacientes sintomáticos. Asimismo, esta citoquina parece estar relacionada con el reclutamiento de neutrófilos por una endotoxina que activa monocitos y macrófagos a través del CD14 llamada *LPS*. La inhalación de LPS aumenta los neutrófilos de la vía aérea de sujetos sanos. El bloqueo de los receptores de IL-1 con anakinra subcutánea a dosis de 1 mg/kg de peso (máximo 100 mg) antes de LPS nebulizada reduce de forma significativa tanto el reclutamiento de neutrófilos como los niveles de otras citoquinas inflamatorias, como IL-6, IL-8 y TNF-a.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Girodet et al.[27] mantienen su línea de investigación de publicaciones previas sobre el efecto del calcio extracelular (Ca^{2+}) *in vitro*, que provoca la proliferación del músculo liso bronquial a través de la activación de la biogénesis mitocondrial. En este ensayo de doble ciego controlado por placebo demuestran que el uso de un Ca-antagonista (gallopamil, 100 mg cada 12 horas) reduce el grosor del músculo liso bronquial de pacientes con

asma grave. Este descenso del remodelado bronquial se asocia asimismo con una reducción significativa de las agudizaciones asmáticas en los doce meses de seguimiento.

Con el objetivo de evaluar los efectos antiinflamatorios y anticoagulantes de la proteína C activada en pacientes con asma alérgica, se ha desarrollado un ensayo clínico evaluando la administración de esta sustancia por vía parenteral previa a una prueba de provocación alergénica[28]. Aunque no se ha objetivado ninguna influencia en la inducción de cambios procoagulantes, se ha demostrado una disminución de la neutrofilia en el lavado broncoalveolar, así como una disminución de los productos derivados de la degranulación de los neutrófilos.

VITAMINA D Y DIETA

El efecto de la vitamina D ha sido ampliamente estudiado en años previos con resultados muy contradictorios debido fundamentalmente a la alta heterogeneidad de los estudios, en los que se han utilizado dosis que abarcan rangos muy amplios, así como diferentes instrumentos de medida de eficacia. Este año se ha publicado un metaanálisis que ha incluido cinco estudios con buenas metodologías sobre la eficacia de la vitamina D en el asma pediátrica, y en el que se ha observado una reducción significativa de las agudizaciones (OR 0,41; CI 0,27-0,63). Sin embargo, debido a la falta de homogeneidad de dichos estudios no se han podido evaluar otros resultados[29]. En un trabajo llevado a cabo en adultos[30], cuyo principal objetivo ha sido evaluar el tiempo transcurrido hasta una primera agudización en pacientes con asma y deficiencia de vitamina D, la administración de *bolus* de 120.000 UI bimensuales no ha demostrado superioridad frente a placebo. No obstante, quizá el trabajo más interesante a este respecto este año haya sido el publicado por De Groot et al.[31]. En él se ha incluido a 44 asmáticos adultos no atópicos a los que se les ha administrado una única dosis de colecalciferol de 400.000 UI, observando una diferencia significativa en la reducción de la eosinofilia en el esputo de aquellos sujetos con un recuento elevado de eosinófilos previos (> 26,2%).

Los lípidos y las lipoproteínas son importantes moduladores de la inflamación. Los niveles de apolipoproteína A-I y de lipoproteína de alta densidad (HDL) están aumentados en asmáticos atópicos con mejor FEV_1, mientras que los niveles de triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDH) y apolipoproteína B están asociados con obstrucciones aéreas más graves[32]. Sin embargo, los suplementos de ácidos grasos omega 3, a pesar de disminuir de forma significativa los niveles de triglicéridos en sangre de sujetos con asma, no han demostrado mejorar los síntomas de la enfermedad, la función pulmonar, la eosinofilia en esputo o la HRB[33].

Tampoco han demostrado ser eficaces los suplementos con isoflavonas de la soja[34].

Actividad física y composición corporal

Un programa de entrenamiento aeróbico en cinta en dos sesiones semanales de treinta y cinco minutos, asociado a fisioterapia respiratoria en pacientes con asma persistente de moderada a grave, ha demostrado disminuir de forma significativa tanto la HRB como la eosinofilia en esputo y la FeNO a los tres meses de seguimiento[35]. Asimismo, programas similares de entrenamiento disminuyen la FeNO en las primeras 24 horas en sujetos físicamente inactivos[36].

Por otra parte, Pakhale et al. han realizado un ensayo clínico con pacientes asmáticos con obesidad mórbida que son sometidos a un programa de reducción de peso con abordaje multidisciplinar, incluyendo dieta y entrenamiento físico. A los tres meses se consigue una reducción de peso media de 16 ± 10 kg, obteniendo mejoras en la HRB, la función pulmonar, el control clínico y la calidad de vida de estos pacientes[37].

Estos importantes hallazgos afianzan la necesidad de actuar a otros niveles en los pacientes con asma y de incluir en los programas de manejo multidisciplinar a otros profesionales de la salud, como nutricionistas y fisioterapeutas.

Educación

Los programas educativos forman parte del manejo de los pacientes con asma para mejorar el conocimiento sobre la enfermedad, promover el automanejo, aumentar la adherencia al tratamiento y mejorar así el control de la enfermedad y disminuir el riesgo de agudizaciones. Una adecuada adherencia al tratamiento está asociada a una menor tasa de agudizaciones graves de asma[38].

Los planes de acción por escrito forman parte de los programas educativos. Sheares et al. han realizado un estudio en el que concluyen que administrar un plan de acción por escrito como vehículo para proporcionar al paciente con asma persistente instrucciones de manejo ante una agudización en una consulta especializada, no aporta beneficios frente a administrar estas mismas recomendaciones verbalmente en la consulta clínica[39].

TELEMEDICINA Y PROGRAMAS DE MANEJO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

Se ha publicado un metaanálisis en la Cochrane con el objetivo de evaluar las diferentes intervenciones de programas de manejo crónico de pacientes asmáticos que forman parte de programas educativos y se centran en las necesidades de los pacientes, integrando y coordinando a diversos profesionales de la salud, y que fundamentalmente giran en torno a la educación y el automanejo por parte del paciente[40]. Existe una moderada evidencia de que estos programas mejoran la calidad de vida, la severidad y la función respiratoria de los pacientes cuando se comparan con la práctica clínica habitual; sin embargo, los autores concluyen que la composición adecuada de estos programas y el valor añadido a una educación o planes de autocuidado necesitan más investigación.

En esta línea, un programa de entrenamiento en diferentes sesiones, dedicado a mejorar el autocuidado de niños y adolescentes con asma, ha demostrado mejorar los síntomas y disminuir las agudizaciones de estos pacientes[41].

Bender et al. presentan un sistema informático de llamadas seriadas globalizadas y computarizadas para recordar la adherencia al tratamiento controlador (al inicio del tratamiento, durante el mismo y al finalizar las dosis del envase), con un impacto muy significativo en la adherencia al tratamiento y escasos costes[42].

Un programa más costoso enfocado a mejorar el control de pacientes con una enfermedad más grave ha consistido en diversas visitas a domicilio de los asmáticos por asistentes sociales entrenados en el manejo de la enfermedad. Durante las visitas se proporcionaba educación, soporte para realizar las medidas de evitación alergénicas pertinentes y la posibilidad de contacto con profesionales sanitarios cuando los pacientes lo precisasen. El programa ha demostrado mejorar el control y la calidad de vida de los asmáticos incluidos en el programa[43].

Bibliografía

1. Shah NJ, Vinod Kumar S, Gurusamy U, Annan Sudarsan AK, Shewade DG. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma. J Asthma. 2015;52:755–62.
2. Martínez-Aguilar NE, Del Río-Navarro BE, Navarro-Olivos E, García-Ortíz H, Orozco L, Jiménez-Morales S. SPINK5 and ADRB2 haplotypes are risk factors for asthma in Mexican pediatric patients. J Asthma. 2015;52:232–9.
3. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:758–66.
4. Marozkina NV, Wang XQ, Stsiapura V, Fitzpatrick A, Carraro S, Hawkins GA, et al. Phenotype of asthmatics with increased airway S-nitrosoglutathione reductase activity. Eur Respir J. 2015;45:87–97.
5. Magnus MC, Håberg SE, Karlstad Ø, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Thorax. 2015;70:237–43.
6. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. J Asthma. 2015;52:16–25.
7. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:110–22.
8. Castanhinha S, Sherburn R, Walker S, Gupta A, Bossley CJ, Buckley J. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:312–22.
9. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:676–81.
10. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, Irvin CG, et al.; American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers' Writing Committee. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:701–9.
11. Periyalil HA, Wood LG, Scott HA, Jensen ME, Gibson PG. Macrophage activation, age and sex effects of immunometabolism in obese asthma. Eur Respir J. 2015;45:388–95.
12. Moullec G, FitzGerald JM, Rousseau R, Chen W, Sadatsafavi M; Economic Burden of Asthma (EBA) study team. Interaction effect of psychological distress and asthma control on productivity loss? Eur Respir J. 2015;45:1557–65.
13. Rowe BH, Villa-Roel C, Majumdar SR, Abu-Laban RB, Aaron SD, Stiell IG, et al. Rates and correlates of relapse following ED discharge for acute asthma: a Canadian 20-site prospective cohort study. Chest. 2015;147:140–9.
14. Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Van den Hout WB, Bakker MJ, et al.; Asthma Control Cost-Utility Randomized Trial Evaluation (ACCURATE) Study Group. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: A cluster-randomized trial in primary care. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:682–8.
15. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T, Canisius S, Scheuch G, Muellinger B, et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. Eur Respir J. 2015;45:1273–82.
16. Mendes ES, Cadet L, Arana J, Wanner A. Acute effect of an inhaled glucocorticosteroid on albuterol-induced bronchodilation in patients with moderately severe asthma. Chest. 2015;147:1037–42.
17. Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, Meakin G, Bailey H, Pavord I, et al. A randomised controlled trial of small particle inhaled steroids in refractory eosinophilic asthma (SPIRA). Thorax. 2015;70:559–65.
18. Roche N, Postma DS, Colice G, Burden A, Guilbert TW, Israel E, et al. Differential effects of inhaled corticosteroids in smokers/ex-smokers and nonsmokers with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:960–4.
19. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest. 2015;147:388–96.
20. Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al. Anticholinergic vs Long-Acting

β-Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:1720–30.

21. Leaker BR, O'Connor B, Singh D, Barnes PJ. The novel inhaled glucocorticoid receptor agonist GW870086X protects against adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:501–2.

22. Gauvreau GM, Boulet LP, Leigh R, Cockcroft DW, Killian KJ, Davis BE, et al. A nonsteroidal glucocorticoid receptor agonist inhibits allergen-induced late asthmatic responses. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:161–7.

23. Janson SL, Solari PG, Trzaskoma B, Chen H, Haselkorn T, Zazzali JL. Omalizumab adherence in an observational study of patients with moderate to severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114:516–21.

24. Hendeles L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan M. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114:58–62.

25. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. Thorax. 2015;70:748–56.

26. Hernández ML, Mills K, Almond M, Todoric K, Alemán MM, Zhang H, et al. IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:379–85.

27. Girodet PO, Dournes G, Thumerel M, Begueret H, Dos Santos P, Ozier A, et al. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:876–83.

28. De Boer JD, Berger M, Majoor CJ, Kager LM, Meijers JC, Terpstra S, et al. Activated protein C inhibits neutrophil migration in allergic asthma: a randomised trial. Eur Respir J. 2015;46:1636–44.

29. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma. 2015;52:382–90.

30. Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). Thorax. 2015;70:451–7.

31. De Groot JC, Van Roon EN, Storm H, Veeger NJ, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:670–5.

32. Barochia AV, Kaler M, Cuento RA, Gordon EM, Weir NA, Sampson M, et al. Serum apolipoprotein A-I and large high-density lipoprotein particles are positively correlated with FEV1 in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:990–1000.

33. Brannan JD, Bood J, Alkhabaz A, Balgoma D, Otis J, Delin I, et al. The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. Chest. 2015;147:397–405.

34. Smith LJ, Kalhan R, Wise RA, Sugar EA, Lima JJ, Irvin CG, et al. Effect of a soy isoflavone supplement on lung function and clinical outcomes in patients with poorly controlled asthma: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:2033–43.

35. França-Pinto A, Mendes FA, De Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2015;70:732–9.

36. Scott HA, Latham JR, Callister R, Pretto JJ, Baines K, Saltos N, et al. Acute exercise is associated with reduced exhaled nitric oxide in physically inactive adults with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;114:470–9.

37. Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? Chest. 2015;147:1582–90.

38. Engelkes M, Janssens HM, De Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J. 2015;45:396–407.

39. Sheares BJ, Mellins RB, Dimango E, Serebrisky D, Zhang Y, Bye MR, et al. Do Patients of Subspecialist Physicians Benefit from Written Asthma Action Plans? Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:1374–83.

40. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, Bridevaux PO, Burnand B. Chronic disease management programmes for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5:CD007988.

41. Cevik Guner U, Celebioglu A. Impact of symptom management training among asthmatic children and adolescents on self-efficacy and disease course. J Asthma. 2015;52:858–65.

42. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, Lowe R, Nuanes HA, Rand C, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr. 2015;169:317–23.

43. Krieger J, Song L, Philby M. Community health worker home visits for adults with uncontrolled asthma: the HomeBASE Trial randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175:109–17.

REVISTA DE ASMA
VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016
EditorialRespira

Asma inducida por el esfuerzo y deporte. Una puesta al día práctica

Autor

Franchek Drobnic[a,b,c]

a Departamento de Investigación CAR-GIRSANE. Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España
b FC Barcelona Servicios Médicos. Barcelona, España
c Unitat de Medicina de l'Esport de l'Hospital de Sant Joan de Déu. Barcelona, España

Correspondencia

Franchek Drobnic
Departamento de Investigación CAR-GIRSANE
Avda. Alcalde Barnils, 3. 08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España
Tel.: +34 93 589 18 10. E-mail: *drobnic@car.edu*, *franchek.drobnic@fcbarcelona.cat*

Resumen

Una crisis asmática originada por la realización de ejercicio es una forma común de presentación del asma. La presencia de este proceso durante la infancia limita la actividad de los niños en las actividades lúdicas y deportivas, incluso para edades posteriores. Por eso, el cuidado del asma y la prevención del asma de esfuerzo, mediante una terapia medicamentosa adecuada y la práctica de las orientaciones relacionadas con la etiopatogenia del asma de esfuerzo, favorecen la actividad deportiva en el asmático a todos los niveles. El aumento de deportistas asmáticos y la solicitación del aparato respiratorio en condiciones límite condiciona una mayor aparición de síntomas propios del asma en sujetos de alto rendimiento deportivo. En esta breve puesta al día se trata la etiopatogenia del asma en el deporte, el método diagnóstico, el diagnóstico diferencial respecto a otras patologías propias del ámbito deportivo y el tratamiento farmacológico y su relación con el dopaje en el momento actual.

Introducción

La palabra *asma* tiene un origen literario, pues aparece por primera vez en la *Ilíada* con el significado de 'respiración entrecortada'. Como término médico lo hace en el *Corpus hippocraticum*, aunque no queda bien definido si se consideraba una verdadera entidad clínica o solo un síntoma. Es Areteo de Capadocia quien describe la enfermedad con mayor precisión en el siglo I d.C. y la relaciona de forma muy concreta con el ejercicio: "Si al correr, hacer ejercicios atléticos o cualquier otro trabajo, la respiración se hace difícil, esto es asma". Desde entonces son numerosas las menciones de esta descripción en escritos[1-3] de Galeno, Avicena o Rhazes, entre otros. En el siglo XII[4,5], Moseh ben Maimon, Maimónides, dedica a un noble familiar de Saladino el que se considera el primer tratado sobre el asma y el asma de esfuerzo. Y en 1962 Jones[6] describe las características de la función respiratoria en los niños con asma que hacen ejercicio.

Los términos *asma inducida por el ejercicio* (AIE) y *broncoconstricción inducida por el ejercicio* (BIE) se usan de forma indistinta en ocasiones. En un consenso entre varias sociedades con muchas aes, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI), el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI) y el Consejo Conjunto de Alergia, Asma e Inmunología (JCAAI) determinaron usar el término *BIE con asma* para la broncoconstricción con síntomas clínicos de asma y el de *BIE sin asma* para una obstrucción aguda del flujo aéreo sin síntomas de asma[7]. Un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) y de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), donde participaron miembros de SEPAR, definió el AIE como "los síntomas de asma que aparecen después de un ejercicio intenso", mientras que el BIE refleja "una reducción de la función pulmonar después de un ejercicio"[8].

La crisis de asma de esfuerzo

Desde un punto de vista clásico, la crisis de asma inducida por el ejercicio se caracteriza por ofrecer una broncoconstricción máxima entre los 5 y 15 minutos posteriores al ejercicio provocador, que debe ser intenso y de una duración mínima de más de 6 o 7 minutos. En algunos casos se acompaña de un período refractario en el que los pacientes no presentan la crisis o esta es de menor intensidad; se resuelve de forma espontánea a partir de los 20 minutos y algunos pacientes (de un 30 a un 60%) pueden experimentar una reacción tardía de broncoconstricción entre las 4 y 12 horas posteriores al esfuerzo[9]. La prueba diagnóstica es la broncoprovocación por esfuerzo, aunque su sensibilidad y especificidad sea algo baja y su reproducibilidad de un 10-20%[10]. Su nivel de corte, que inicialmente se consideraba en una disminución del FEV_1 de un 20% con respecto al basal, ya se considera positivo cuando este es igual o superior al 12%[11]. Cuando esta prueba no da resultado y se necesita objetivar la broncorreactividad, se utilizan otras pruebas específicas o inespecíficas (metacolina, adenosina, suero salino, etc.), que en realidad no sirven para diagnosticar asma de esfuerzo[12]. Solo podemos diagnosticarlo a través de la historia clínica y objetivarlo mediante la prueba de esfuerzo, la hiperventilación isocápnica, con o sin aire frío y seco, o la prueba de manitol. Esta última, de validez en el seguimiento y valoración del tratamiento, es útil sobre todo cuando no se puede disponer de los elementos para practicar una prueba de esfuerzo con buen criterio, pero tiene una utilidad algo limitada[13].

Se debe sospechar asma de esfuerzo ante la presencia de tos, disnea u opresión torácica después de iniciar el ejercicio en toda persona con historia clínica de asma, atopia o rinitis, o con diagnóstico previo de hiperreactividad bronquial. El diagnóstico diferencial debe hacerse respecto a las enfermedades que producen disnea de diversa etiología, como las de origen cardíaco, metabólico, hematológico u otorrinolaringológico.

El deportista de alto nivel

En el deportista de competición convergen situaciones en relación con el asma cuyo conocimiento y estado se han desarrollado y modificado en estos últimos 25 años. La relación con el dopaje, la observación de la existencia de deportes y actividades más asmógenos y el estudio de la fisiopatología respiratoria del ejercicio en condiciones determinadas, que alcanza limitaciones funcionales y adaptativas, se merecen una revisión más exhaustiva; sin embargo, una concreción de esos temas se ofrece a continuación.

La medicación del asma y el dopaje

Hace solo unos años la medicación para el asma era considerada dopaje[14], para matizarse con los años[15] hasta llegar al momento actual[16], en que el deportista con asma puede utilizar, en terapia inhalada, cualquier tipo de corticoide, y, respecto a los broncodilatadores beta agonistas, salbutamol, salmeterol y formoterol. La terbutalina precisa una autorización terapéutica que se solicita mediante un formulario oficial a la Agencia Española Antidopaje[17], como la precisa también cualquier otra medicación que se halle dentro de la lista de sustancias prohibidas. No se autoriza ningún otro broncodilatador beta agonista, por lo que se debe vigilar la utilización de combinaciones de última generación en aquellos sujetos que compiten, pues todos los deportistas con licencia para participar en competiciones oficiales de ámbito estatal pueden ser seleccionados para someterse en cualquier momento a los controles de dopaje.

El deportista de alto nivel deportivo, hiperreactivo, diagnosticado o no de asma, puede, además, entrenar o competir en situaciones extremas[18]. El estímulo por el que la hiperpnea produce la crisis de asma es la pérdida de agua del líquido periciliar de las vías respiratorias, lo que provoca un aumento de la osmolaridad de dicho líquido[19], siendo la influencia del aire seco superior a la del aire frío[20]. Esto es obvio en el caso del paciente asmático, pero parece que en el deportista de alto nivel se combina además con un aumento del tono vagal, que gradualmente causa una broncoconstricción de carácter menor, algo evidenciado de forma indirecta[21]. Por otro lado, en ambientes fríos el momento de mayor broncoconstricción tiene lugar de forma más inmediata tras el cese del ejercicio[22]. Por eso es aconsejable hacer un "enfriamiento" progresivo que permita recobrar la temperatura del lumen respiratorio[23,24].

El aumento de la ventilación por minuto y la respiración bucal que se origina durante el ejercicio favorecen que los contaminantes de diversa índole que se hallan en el aire respirado alcancen zonas más distales del árbol respiratorio. Este hecho afectará sin duda a la persona con asma o hiperreactividad bronquial. Por otro lado, la presencia de una mayor incidencia de infecciones de las vías respiratorias altas, proceso claro y evidente hace unos años[25], parece no serlo tanto[26], salvo en ciertas circunstancias (los entrenos continuados e intensos más que las situaciones agudas y extremas)[27], en aquellas actividades que requieren una hiperventilación sostenida[28], y sobre todo si es en presencia de sustancias agresoras del epitelio alveolar[29]. Estudios transversales han demostrado que entre los deportistas de competición es elevada la prevalencia de asma, asma de esfuerzo e hiperreactividad bronquial (Carlsen, 2008). Es decir, cuando se hace una actividad que termina lesionando el órgano solicitado, igual que en el sistema musculoesquelético, existe una alteración del epitelio y un proceso inflamatorio[30] con intención reparadora.

Prevención y tratamiento

El ejercicio, el movimiento, es fundamental en la optimización del desarrollo de todos los órganos y sistemas de los organismos vivos. Por eso, su presencia a través del juego y el deporte es menester en todas las etapas de la vida, pero sobre todo en la infancia, en que la organización de esos sistemas es prioritaria y en que, por otra parte, el asma que se origina por el ejercicio puede ser una limitación si no se orienta o trata de forma adecuada. Esta necesidad es suficientemente importante como para que el manejo del AIE esté presente de forma clara, concisa y bien estructurada en las guías internacionales del manejo del niño con asma (GINA o NIH[31,32], e incluso así lo era en la primera edición de la guía española)[33].

En estas guías puede observarse que el asma inducida por el ejercicio se previene en la mayoría de los casos con agonistas ß2, cromonas e incluso antileucotrienos[34]. En pacientes con asma más grave, la administración de los dos primeros unos minutos antes del ejercicio evita la crisis en más de un 90% de las ocasiones, y puede añadirse bromuro de ipratropio en aquellos que no respondan. Las medidas terapéuticas de carácter físico, como realizar un calentamiento adecuado antes del ejercicio, efectuar el ejercicio a intervalos, evitar el aire frío o seco y la práctica deportiva durante las agudizaciones previenen con eficacia las crisis de asma inducida por el ejercicio[35]. Tratar y cuidar bien el asma mediante la terapia medicamentosa que permite controlarla, modulando el estado inflamatorio (corticoides, antileucotrienos, moduladores de la inmunidad), elevará el umbral de aparición de la crisis de esfuerzo y permitirá realizar ejercicio con mayor seguridad[36].

La indicación de la práctica continuada de ejercicio físico junto al buen tratamiento del asma mejora las características del asma de esfuerzo del paciente y relacionadas con su vida social y escolar[37,38]. Cuando decidimos qué deporte es el mejor para el asmático le indicamos aquel que le guste y con el que se sienta feliz. La elección voluntaria facilita la adherencia al buen hacer y al tratamiento. La natación, que es perfecta en la evitación del asma de esfuerzo, pues se realiza en un clima caliente y húmedo, expone al sujeto a oxidantes ambientales que se inhalarán en mayor cantidad con el entrenamiento continuado y su intensidad[39]. Así, la práctica de las actividades acuáticas fue denostada en su momento en relación con el niño y el niño con asma[40], postura confirmada en diferentes estudios[41], pero parece ser que la bondad o perjuicio de una actividad no depende solo de esta y del medio donde se practique, sino de la idiosincrasia de la persona, su enfermedad o carga patológica, si la tiene, y de la cantidad e intensidad de la exposición[42], aspecto que parece evidente en la actualidad en un estudio de cohortes, en que los niños con asma no solo mejoraron su función pulmonar por el deporte sino que además disminuyó la presencia de síntomas[43]. Por lo tanto, si el deporte que selecciona el niño es la natación, adelante con ella, bien practicada y controlando su asma.

Más adelante, si el practicante es bueno en el deporte y aumenta la cantidad y calidad de los entrenamientos y alcanza un cierto éxito —parece que el deportista asmático tiene muchas veces mayor éxito deportivo que el que no lo es—[44], ocurrirá que si hace deportes que facilitan la inflamación del epitelio respiratorio[45] la presencia de crisis de BIE o incluso de AIE se manifestará de nuevo, con mayor frecuencia o asociada a situaciones o entornos determinados. Por otro lado, los deportistas de alto rendimiento deportivo y de ciertos deportes en que se requiere alta intensidad y exposición a estresantes tisulares, pueden desarrollar, aun no siendo asmáticos, síntomas similares al asma o exacerbar el proceso si lo padecen[46]. En definitiva, el estudio de cada sujeto y su situación debe establecerse para evitar problemas superiores a los relativos solo al rendimiento deportivo. Finalmente, nunca debemos olvidar que el deportista de alto nivel, incluso el asmático, puede sufrir comorbilidades no relacionadas necesariamente con las frecuentes o naturales de su historia clínica o ámbito de trabajo, que siempre deben considerarse por la repercusión sobre su salud que pueden determinar[47,48].

Existen diversas entidades de origen fisiopatológico[49] cuya presencia en deportistas con síntomas de asma no es infrecuente y cuyo desconocimiento dilatará el diagnóstico y la solución del problema y limitará la calidad de vida y el entrenamiento del sujeto, haciendo perder la confianza en una medicación para su asma, si la tiene, que será necesaria cuando los síntomas sean propios de la misma; la hipoxemia del esfuerzo máximo en el deportista de alto nivel[50] y el edema pulmonar[51] "subclínico" son los más frecuentes en nuestro medio, por los deportes practicados y el número de deportistas que los practican. Esta última entidad, más habitual y solicitante de valoración, se fundamenta en una alteración de la permeabilidad alveolocapilar[52,53]. El edema pulmonar, asociado a sobresolicitación por realizar un trabajo en situaciones ambientales extremas, a gran altitud o durante actividades subacuáticas, es conocido y valorado bien en esos ámbitos deportivos/profesionales. Pero esta respuesta tisular ocurre también en el nadador, sobre todo en el que realiza actividades en aguas frías y durante un cierto periodo de tiempo (travesías y triatlón)[54]. La limitación del flujo sanguíneo en la periferia para mantener la temperatura y el aumento de la volemia central, junto al incremento de la frecuencia cardíaca por el ejercicio, originan en ocasiones un conflicto en la red alveolocapilar, que puede verse perjudicada por una hiperhidratación, no siempre bien orientada. Esta situación también ocurre en corredores y ciclistas; aquellos que hacen grandes y largos esfuerzos se hiperhidratan, provocando una hiponatremia[55]. La gravedad de la situación la delimita el nivel del deportista y el tipo de práctica realizada. En general es autolimitada, y una buena historia clínica junto a unas pruebas adecuadas al momento de la aparición del proceso sin duda orientará bien su resolución.

En definitiva, el asma en el deporte y en el deportista goza de unas características propias que merecen un conocimiento y cuidado adecuados para una correcta orientación diagnóstica y terapéutica. La actualización de cada uno de los apartados sin duda merece una revisión más extensa y práctica. Para cada uno de ellos se halla referenciada en la bibliografía la revisión más reciente o más adecuada para quien desee ampliarla.

Tabla 1. Conceptos prácticos respecto al asma inducida por el ejercicio y en el deporte y su nivel de evidencia

GENERALES	
La crisis de asma inducida por el esfuerzo (AIE) ocurre después del ejercicio.	A
El ejercicio provocador de AIE debe ser intenso y duradero.	A
La crisis de asma de esfuerzo puede ocurrir durante el ejercicio submáximo si es sostenido, sobre todo en niños.	A
La crisis de asma de esfuerzo se debe a una pérdida de calor y humedad de las vías respiratorias. La evitación de esta pérdida eleva el umbral de crisis.	A
DIAGNÓSTICO	
El diagnóstico del asma de esfuerzo lo hace el clínico preguntando, y se confirma, a veces, con las pruebas complementarias.	A
La única prueba que confirma el asma de esfuerzo es la presencia de los signos y síntomas de asma y la disminución del FEV_1 después de un ejercicio. Cualquier otra prueba expresa una hiperreactividad bronquial que sirve para apoyar una historia clínica orientativa, ya sea con manitol, metacolina o suero salino hipertónico.	A
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	
La mejor prevención del asma de esfuerzo es cuidar y tratar bien el asma.	A
La crisis de asma de esfuerzo se previene en gran medida haciendo un buen calentamiento y tomando medicación preventiva.	A
La medicación preventiva por excelencia son los broncodilatadores beta agonistas.	A
La práctica deportiva beneficia la funcionalidad del sistema respiratorio, también en el asmático.	A
La práctica deportiva eleva el umbral de crisis del asma de esfuerzo en el niño.	A
La práctica deportiva, sin duda con un buen cuidado del asma, disminuye el absentismo escolar por asma.	B
El deporte ideal para el niño con asma es el que le guste.	D
El deporte ideal para evitar la crisis de asma de esfuerzo es la natación.	A
La natación no hace asmático al que no lo es, ni empeora al que lo es, salvo que no esté bien cuidado.	B
Muchos niños con asma, pudiendo desarrollar asma de esfuerzo, demuestran disnea en el ejercicio debido a un nivel de condición física bajo. Se debe evaluar para evitar un tratamiento adicional que nunca será efectivo.	A
El asma es una enfermedad de riesgo y debe tenerse en cuenta en sujetos que van a hacer actividades lúdicas y deportivas en que una crisis puede poner en peligro su vida o la de otros.	D
DEPORTE DE ALTO NIVEL	
Existe una mayor prevalencia en deportistas con hiperreactividad bronquial en los deportes de intensidad y larga duración (ciclismo, carreras, natación, esquí de fondo).	A
Ciertos deportes, por practicarse en ambientes con un aire en condiciones determinadas de humedad y temperatura, facilitan la presencia de asma de esfuerzo en el individuo hiperreactivo.	A
Ciertos deportes, cuando se practican asiduamente y de forma intensa, provocan modificaciones del epitelio respiratorio.	A
Esta modificación del epitelio respiratorio lleva a alteraciones inmunológicas locales, inflamación y mayor presencia de infecciones respiratorias en el deportista.	A
Las modificaciones del epitelio respiratorio son más sintomáticas en el deportista con asma.	B
Ciertos deportes llevan al aparato respiratorio a procesos fisiopatológicos, cuya manifestación es la presencia de síntomas similares al asma, como el edema pulmonar o la hipoxemia de esfuerzo.	A
No toda la disnea de esfuerzo en el asmático o en el deportista hiperreactivo es asma.	D
DOPAJE	
El asmático puede competir en igualdad de condiciones que el no asmático sin incurrir en dopaje.	NC
Los beta agonistas salbutamol, salmeterol y formoterol y cualquier tipo de corticosteroide NO son dopaje a dosis terapéuticas y administrados de forma tópica (inhalación o instilación nasal).	NC
Si se desea administrar terbutalina se debe solicitar una autorización terapéutica.	NC
Los antileucotrienos y los antihistamínicos NO son dopaje.	NC

Los niveles de evidencia utilizados en esta tabla son los siguientes: A. Ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y metaanálisis. Conjunto de datos abundante; B. Ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y metaanálisis. Conjunto de datos limitado; C. Ensayos clínicos no aleatorizados. Estudios observacionales; D. Criterio de consenso de un panel de expertos. NC: No corresponde evidencia científica

Agradecimientos

Este artículo nunca se habría podido hacer sin el estímulo, perseverancia y apoyo de los Dres. Augusto Castelló Roca, José Ignacio Sierra y Pere Casan Clará, quienes me introdujeron, guiaron y enseñaron a aprender del asma y de los pacientes, y sin el apoyo de la SEPAR y todos los miembros del Área de Asma, que desde su inicio me acogieron y consideraron como uno más. A todos ellos debo mi inquietud por saber más, con el fin de tratar bien a nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. J Asthma. 1982;19:263–9.
2. Cameron Gruner O. The Canon of Medicine of Avicenna. En: Cameron Gruner O (ed.). The classics of medicine library. Birmingham: Gryphon Editions, 1984.
3. Bungy GA, Mossawi J, Nojoumi SA, Brostoff J. Razi's report about seasonal allergic rhinitis (hay fever) from the 10th Century AD. Int Arch Allergy Immunol. 1996;110:219–24.
4. Targarona J. Sobre el Mesías: carta a los Judíos del Yemen; Sobre astrología: carta a los Judíos de Montpellier / Moseh Ben Maimon Maimónides. Barcelona: Riopiedras, 1987:70–1.
5. Ferre L. El libro del asma. Obras médicas II de Maimónides. Córdoba: El Almendro, 1984.
6. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. Br J Dis Chest. 1962;56:78–86.
7. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:S1–47.
8. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy. 2008;63:387–403.
9. Boulet LP, Legris C, Turcotte M, Hébert J. Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise. J Allergy Clin Immunol. 1987;80:655–62.
10. Godfrey S. Exercise induced asthma: clinical, physiological, and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol. 1975;56:1–17.
11. Drobnic F. La prueba de broncoconstricción por esfuerzo del deportista hiperreactivo y su informe. Arch Bronconeumol. 1997;33:206.
12. Anderson SD, Kippelen P. Assessment of EIB: What you need to know to optimize test results. Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33:363–80.
13. Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. The usefulness of the mannitol challenge test for asthma. Expert Rev Respir Med. 2013;7:655–63.
14. Drobnic F. El tratamiento del asma en el deportista de élite. Arch Bronconeumol. 1993;29:184–90.
15. Drobnic F. El deportista con asma y la nueva normativa antidopaje de 2010. Menos trabajo a cambio de una terapia limitada. Arch Bronconeumol. 2010;46:280–1.
16. World anti doping agency. [Consultado 01/12/2015]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/en/resources/the-code/world-anti-doping-code.
17. Agencia española de protección de la salud en el deporte. [Consultado 30/12/2015]. Disponible en: http://www.mecd.gob.es/aepsad/control-dopaje/autorizaciones-de-uso-terapeutico.html.
18. Drobnic F, Borderías L. Guía del asma en condiciones ambientales extremas. Arch Bronconeumol. 2009;45:48–56.
19. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. Respiration. 1977;34:305–13.
20. Hahn A, Anderson SD, Morton A, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise induced asthma. Am Rev Respir Dis. 1984;130:575–9.
21. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Effects of atropine on potentiation of exercise-induced bronchospasm by cold air. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1978;45:238–43.
22. Paul DW, Bogaard JM, Hop WC. The bronchoconstrictor effect of strenuous exercise at low temperatures in normal athletes. Int J Sports Med. 1993;14:433–6.
23. McFadden ER, Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. J Clin Invest. 1986;78:18–25.

24. Drobnic F, Haahtela T. The role of the environment and climate in relation to outdoor and indoor sports. Eur Respir Mon. 2005;33:35–47.

25. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. Exerc Immunol Rev. 2011;17:6–63.

26. Moreira A, Delgado L, Moreira P, Haahtela T. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? Br Med Bull. 2009;90:111–31.

27. Kurowski M, Jurczyk J, Jarzębska M, Moskwa S, Makowska JS, Krysztofiak H, et al. Association of serum Clara cell protein CC16 with respiratory infections and immune response to respiratory pathogens in elite athletes. Respir Res. 2014;15:45.

28. Belda J, Ricart S, Casan P, Giner J, Bellido-Casado J, Torrejón M. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. Br J Sports Med. 2008;42:244–8.

29. Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. Eur Respir J. 2009;33: 740–6.

30. Couto M, Silva D, Delgado L, Moreira A. Exercise and airway injury in athletes. Acta Med Port. 2013;261:56–60.

31. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. [Consultado 30/12/2015]. Disponible en: www.ginasthma.org.

32. NIH. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3) 2014. [Consultado 30/12/2015]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm.

33. Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López A, Llauger MA, et al. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2003;39:3–42.

34. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 1998;339:147–52.

35. Anderson SD. Exercise induced asthma. Stimulus, mechanism and management. En: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (eds.). Asthma: basic mechanisms and clinical management. London: Academy Press Ltd., 1988:503–22.

36. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2)LEN. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. Allergy. 2008;63:492–505.

37. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e50775.

38. Drobnic F. Detección del asma en la escuela. Arch Bronconeumol. 2006;42:561–3.

39. Drobnic F, Freixa A, Casan P, Sanchis J, Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. Med Sci Sports Exerc. 1996;28:271–4.

40. Goodman M, Hays S. Asthma and swimming: a meta-analysis. J Asthma. 2008;45:639–47.

41. Nickmilder M, Bernard A. Ecological association between childhood asthma and availability of indoor chlorinated swimming pools in Europe. Occup Environ Med. 2007;64:37–46.

42. Drobnic F. Impacto sobre la salud de los compuestos utilizados en el tratamiento del agua en las piscinas. Estado de la cuestión. Apunts Med Esport. 2009;44:42–7.

43. Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, Zock JP, Kogevinas M, Henderson J. Swimming pool attendance, asthma, allergies, and lung function in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:582–8.

44. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. Br J Sports Med. 2012;46:413–6.

45. Del Giacco SR, Firinu D, Bjermer L, Carlsen KH. Exercise and asthma: an overview. Eur Clin Respir J. 2015;2:27984.

46. Lund TK, Pedersen L, Anderson SD, Sverrild A, Backer V. Are asthma-like symptoms in elite athletes associated with classical features of asthma? Br J Sports Med. 2009;43: 1131–5.

47. Drobnic F. Muerte súbita de origen respiratorio y deporte. Arch Bronconeumol. 2008;44:343–5.

48. Drobnic F, Sala A, Labrador M, Unnithan V, Cardona V. Enfermedad de riesgo vital de origen respiratorio o alérgico en el deporte. Apunts Med Esport. 2015;50:35–42.

49. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. Chest. 2008;134:613–22.

50. Sheel AW, MacNutt MJ, Querido JS. The pulmonary system during exercise in hypoxia and the cold. Exp Physiol. 2010;95:422–30.

51. Garbella E, Catapano G, Pratali L, Pingitore A. Pulmonary edema in healthy subjects in extreme conditions. Pulm Med. 2011;2011:275857.

52. West JB. Invited review: pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol. 1985;89:2483–9.

53. West JB. Vulnerability of pulmonary capillaries during exercise. Exerc Sport Sci Rev. 2004;32:24–30.

54. Pingitore A, Garbella E, Piaggi P, Menicucci D, Frassi F, Lionetti V, et al. Early subclinical increase in pulmonary water content in athletes performing sustained heavy exercise at sea level: ultrasound lung comet-tail evidence. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301:H2161–7.

55. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Physiopathological, Epidemiological, Clinical and Therapeutic Aspects of Exercise-Associated Hyponatremia. J Clin Med. 2014;3:1258–75.

REVISTA DE ASMA
VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016
EditorialRespira

Ciclo menstrual y asma en la mujer

Autores

Antonio Pereira-Vega[a], José Luis Sánchez-Ramos[b], Michael Alwakil Olbah[c]

a UGC de Neumología y Alergia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva, España
b Departamento de Enfermería. Universidad de Huelva. Huelva, España
c Hospital Virgen de las Montañas. Villamartín, Cádiz, España

Correspondencia

Antonio Pereira-Vega
UGC de Neumología y Alergia. Hospital Juan Ramón Jiménez
Puerto, 32, 7º izquierda. 21001 Huelva, España
Tel.: 629 50 44 26. E-mail: *apv01h@gmail.com*

Resumen

El ciclo menstrual puede influir en las manifestaciones y características de algunas enfermedades padecidas por la mujer en edad fértil. Entre estas enfermedades se encuentra el asma bronquial.

Esta influencia del ciclo menstrual en el asma de la mujer se puede manifestar especialmente en el empeoramiento cíclico de sus síntomas en un periodo específico del ciclo menstrual, destacando por su frecuencia y significación clínica el periodo premenstrual, entidad definida como *asma premenstrual*.

Actualmente se considera el asma premenstrual como un fenotipo especial del asma en la mujer fértil en el que persisten muchos interrogantes respecto a su definición, manifestaciones clínicas, nivel de gravedad, etiopatogenia y tratamiento.

Aunque las variaciones de las hormonas sexuales femeninas a través del ciclo menstrual parecerían ser la hipótesis más sugerente para explicar su patogenia, los datos no confirman dicha hipótesis, al menos al estudiar los niveles sanguíneos de las mismas a través del ciclo en mujeres asmáticas con o sin asma premenstrual. La posible influencia de dichas hormonas en los distintos mediadores inflamatorios (leucotrienos o citoquinas) o la interacción de factores metabólicos (tejido adiposo y obesidad) pueden influir en su relación. Tampoco existe un tratamiento específico actualmente consensuado.

Futuros estudios multidisciplinares bien diseñados, con criterios específicos en su definición y una clara comparación entre mujeres asmáticas con y sin asma premenstrual nos podrán aportar luces sobre esta entidad.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea, que generalmente se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio[1]. El asma en la mujer es la enfermedad asmática que ocurre en una persona del sexo femenino, especialmente caracterizada por la complejidad de sus manifestaciones[2].

El asma en la mujer tiene unas connotaciones especiales que implican distintos factores, entre los que se encuentran las hormonas sexuales femeninas, la psicología propia de la mujer o la influencia de los factores ambientales sobre unas características genéticas específicas (epigenética), entre otros[3].

Pereira-Vega A, Sánchez-Ramos JL, Alwakil Olbah M. Rev Asma. 2016;1(1):14-21

Estos factores, y en especial las hormonas sexuales, influirían en la prevalencia de asma a lo largo de las diferentes etapas de la vida de la mujer, en la existencia de posibles fenotipos específicos (asma y menarquia, asma premenstrual[4], asma y embarazo[5] y asma y menopausia), en determinadas características propias de la relación entre el asma y la sexualidad[6] o en su gravedad.

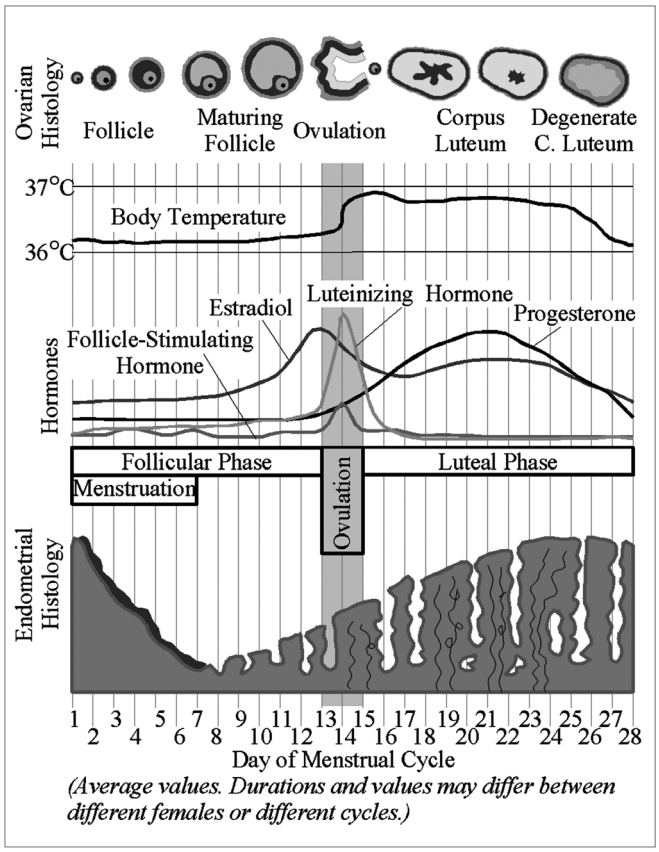
Respecto a la prevalencia del asma en las diferentes etapas de la vida, en los primeros años de vida es más frecuente en los niños[7] y posteriormente, con el desarrollo sexual y la menarquia, lo es en el sexo femenino[8]. Los cambios en las hormonas sexuales femeninas también influyen en el ciclo menstrual de la mujer en su periodo fértil, en el embarazo[9] y en el periodo peri- y posmenopáusico[10].

En esta revisión nos centraremos en el ciclo menstrual, la influencia de las hormonas sexuales en el periodo fértil de la mujer y su relación con el asma bronquial. Analizaremos la influencia del ciclo menstrual en diferentes enfermedades que pueden aparecer en la mujer y especialmente en el asma bronquial. Posteriormente, analizaremos cómo puede influir el asma en las características del ciclo menstrual y cómo puede influir este en la propia enfermedad asmática.

El ciclo menstrual

El ser humano es una de las pocas especies que tienen un ciclo reproductor mensual[11]. En un momento determinado de la evolución, el ciclo reproductor humano adquirió la misma duración que el ciclo lunar, aunque hoy día todavía se desconoce la razón[12,13]. El desarrollo del ciclo menstrual está controlado por las diferentes hormonas sexuales femeninas (Figura 1) y afecta tanto al útero como al ovario. Durante este ciclo se producen el crecimiento y el desprendimiento del revestimiento uterino o endometrio. Sus fases son: preovulatoria o folicular, ovulatoria, y posovulatoria o luteínica. El inicio del ciclo coincide con el primer día de la menstruación, en la que se desprende el endometrio, volviendo a crecer después de la fase menstrual. Esta fase se conoce como *fase proliferativa*. El crecimiento del endometrio se detiene coincidiendo con la ovulación y las glándulas se hacen más activas, fase que se conoce como *fase secretora*[14]. Tras la ovulación, la *fase luteínica* dura catorce días, terminando con el inicio de la nueva menstruación. La duración media de este ciclo es de 28 ± 5 días, y es necesario un eje endocrino hipotalámico-hipofisario-ovárico intacto, la presencia de folículos con capacidad de respuesta en los ovarios y un útero funcional[15,16] para que dicho ciclo se desarrolle con normalidad[17]. El periodo premenstrual corresponde a los cinco días previos al inicio de la menstruación y al primer día de la misma.

Figura 1. Ciclo ovárico y ciclo menstrual de la mujer



Chris 73, MenstrualCycle / Wikimedia Commons [GFDL 1.3 (www.gnu.org/licenses/fdl-1.3.html) or CC BY-SA 3.0 (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0)], via Wikimedia Commons" https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AMenstrualCycle.png

Tomado de: María Soledad Legros. Utilización de la homeopatía en endocrinología ginecológica. Uso terapéutico de las hormonas diluidas y dinamizadas. Rev Med Homeopat. 2010;3:9–13.

Influencia del ciclo menstrual en la salud de la mujer fértil

El ciclo menstrual puede influir de diversas formas en algunas enfermedades padecidas por la mujer[18,19]. De esta manera, se ha objetivado un empeoramiento de algunas enfermedades en algún periodo concreto del ciclo menstrual. El más referido ha sido el periodo premenstrual, en el que se ha objetivado un empeoramiento en enfermedades mentales preexistentes, como ansiedad[20] o trastornos bipolares; un estímulo para iniciar los síntomas físicos y psíquicos relacionados con el síndrome disfórico premenstrual[21]; o un empeoramiento en acné, diabetes[22], psoriasis, porfiria, epilepsia[23], síntomas nasales[24], enfermedad de Ménière[25], enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn)[26], cardiopatía isquémica[27,28], alteraciones corneales y glaucoma, enfermedades neurológicas como el Parkinson[29], esclerosis múltiple, migraña[30], miastenia gravis, urticaria, síndrome de Behçet y asma[31,32], entre otras[33].

Estos datos sugieren que, de alguna forma, estas enfermedades tienen relación con los niveles de las hormonas sexuales femeninas o el ciclo menstrual. La isquemia miocárdica es más fácil de inducir cuando los estrógenos tienen niveles bajos, a lo largo del ciclo menstrual[28].

Por otro lado, diversas enfermedades, como la diabetes tipo 1, pueden actuar como factor de riesgo independiente para producir alteraciones del ciclo menstrual en mujeres jóvenes[34].

Relación entre el ciclo menstrual y el asma en la mujer en edad fértil

La influencia parece ser bidireccional: tanto puede influir el asma en las características del ciclo menstrual de las mujeres asmáticas como el propio ciclo menstrual en las características del asma que padece la mujer.

INFLUENCIA DEL ASMA EN EL CICLO MENSTRUAL

Cuando se han comparado mujeres sanas con mujeres asmáticas, estas últimas presentan mayores alteraciones de las hormonas femeninas, lo que repercute en alteraciones del ciclo menstrual.

INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL EN EL ASMA

El ciclo menstrual puede influir de diversas maneras en la enfermedad asmática. Una menarquia precoz aumenta la concentración de estrógenos y progesterona y el riesgo de padecer asma bronquial[35,36]. Lieberoth et al.[36] plantean que factores hormonales, inmunológicos, genéticos y ambientales pueden explicar esta relación, aunque refieren que son necesarios más estudios para demostrarlo. También se ha referido mayor prevalencia de asma en las mujeres que tienen ciclos menstruales irregulares por desarreglos hormonales[37,38]. Las mujeres con oligomenorrea, independientemente de su masa corporal y de la actividad física que realicen, ven disminuida su función pulmonar, y más si son asmáticas. Svanes et al.[37] indican que estas menstruaciones irregulares pueden estar motivadas también por otras causas, como la lactancia, dispositivos hormonales intrauterinos, problemas de infertilidad o medicaciones hormonales para aumentar la fertilidad. En algunos de estos grupos, aunque con resultados dispares, también se ha encontrado mayor prevalencia de asma. Respecto a la relación entre los tratamientos para la infertilidad y el asma, hay autores que refieren un incremento de asma en los descendientes de las mujeres que han recibido dichos tratamientos[39,40].

En diversos periodos del ciclo menstrual se ha observado un empeoramiento "periódico" de los síntomas asmáticos. El periodo más referido, estudiado y publicado ha sido el empeoramiento premenstrual del asma bronquial, entidad conocida desde hace muchos años[41,42] y que recibe el nombre de *asma premenstrual*[43] (APM). De todas formas, en referencia al empeoramiento de los síntomas asmáticos en algún periodo del ciclo menstrual, hay otros autores que refieren dicho empeoramiento en el periodo periovulatorio[44,45] o, incluso, en la mitad de la fase preovulatoria o de la fase lútea[46,47].

Seguidamente desarrollaremos el ASMA PREMENSTRUAL, entidad en la que nuestro grupo ha tenido y sigue teniendo interés[48,49] desde hace muchos años.

EMPEORAMIENTO DEL ASMA EN ALGÚN PERIODO DEL CICLO MENSTRUAL (ASMA PREMENSTRUAL)

En un editorial publicado recientemente por nuestro grupo[50], indicábamos en su inicio que se considera asma premenstrual el empeoramiento del asma que presentan algunas mujeres en edad fértil en el periodo premenstrual. Su verdadera existencia como posible fenotipo de la enfermedad asmática y su definición, etiopatogenia y tratamiento todavía no tienen una respuesta definitiva.

Seguidamente nos hacíamos una serie de preguntas sobre esta entidad, para la que, a nuestro criterio, no tenemos actualmente unas respuestas convincentes. A continuación expondremos algunas de estas cuestiones:

Respecto a su definición

¿Qué significa *deterioro premenstrual del asma*? Se refiere a un empeoramiento de los síntomas asmáticos, de la función pulmonar, de diversos marcadores de la inflamación o de todos ellos en su conjunto.

En los primeros estudios[43,51] se requería solamente una respuesta positiva a la pregunta: ¿Empeora su asma antes de la menstruación? Posteriormente, diversos estudios empezaron a intentar sistematizar, de alguna forma, una serie de criterios para intentar minimizar el componente subjetivo derivado de la respuesta a la simple pregunta previa. De esta forma, autores como Ensom[52] y Eliasson[53] propusieron para su definición una metodología en la recogida de los síntomas y un análisis estructurado posterior para considerar que una paciente tiene criterios de asma premenstrual. A pesar de su ingenio, se mantenía un discreto componente subjetivo, pues era la misma mujer la que recogía de forma sistematizada los síntomas. Por último, otros autores requieren para su definición la apreciación del empeoramiento premenstrual por métodos objetivos. En este sentido, se han empleado las mediciones del *peak flow*[54], la espirometría[55] o la objetivación de un incremento de la hiperreactividad bronquial[56] en este periodo premenstrual. Al respecto, tampoco es uniforme el deterioro premenstrual (en relación con el preovulatorio) que se exige en estas mediciones, y mientras unos autores exigen un deterioro superior el 20%[52], otros requieren un 40%[57]. Otras mediciones objetivas han sido la apreciación del aumento de los marcadores de inflamación, como el óxido nítrico[58], o de la eosinofilia en esputo[59]. Nuestro grupo[32] ha clasificado las distintas definiciones como subjetivas, semiobjetivas o claramente objetivas y ha analizado la relación entre ellas. En dicho trabajo concluimos que el criterio semiobjetivo en un ciclo menstrual completo era el que mejor reflejaba la realidad del asma premenstrual. Las diferentes definiciones aplicadas en los diferentes estudios pueden explicar la gran variabilidad encontrada en la

prevalencia de APM (del 11% al 47%), y obligan a unificar criterios para obtener conclusiones fiables.

Otra cuestión respecto a su definición sería la siguiente: en las mujeres que experimentan un empeoramiento premenstrual de sus síntomas, ¿en cuántos ciclos se deben cumplir los distintos criterios exigidos?

Mientras que algunos autores solo requieren que el deterioro ocurra en un ciclo[52,60,61], otros exigen que ocurra en varios ciclos consecutivos[62]. Por tanto, cabría preguntarse si las mujeres con APM cumplen los criterios de esta en todos los ciclos menstruales. Al respecto, Agarwall et al.[51] reportan que, tras analizar cuatro ciclos consecutivos, el 61% de las mujeres con APM muestran deterioro premenstrual en todos los ciclos, el 39% en dos o tres ciclos y solo una paciente empeoraba cada tres o cuatro ciclos. Según estos datos, ¿en cuántos ciclos se deben cumplir los distintos criterios exigidos? Igualmente, según estos datos existe bastante probabilidad de que analizando un solo ciclo menstrual podamos detectar a la mayoría de las asmáticas con APM.

El hecho de tener APM, ¿puede variar a lo largo de los diferentes ciclos durante un mismo año? ¿Puede variar a lo largo de los años? ¿Algunas mujeres podrían referir empeoramiento de sus síntomas asmáticos en el periodo premenstrual en un ciclo y empeoramiento preovulatorio en otro, o en ambos periodos en un ciclo menstrual concreto? No hemos apreciado publicaciones al respecto, pero alguna de las pacientes que hemos analizado en nuestros estudios nos lo ha referido.

¿Por qué algunas mujeres tienen este empeoramiento en otras fases del ciclo menstrual, como refieren Macsali et al.[47], entre otros? Muchas de estas preguntas, a nuestro criterio, siguen sin una respuesta convincente.

Respecto a su etiopatogenia

Actualmente no se conoce de forma clara la etiopatogenia del APM. Como es lógico, se han sugerido fundamentalmente factores hormonales y, especialmente, la caída premenstrual de los estrógenos y la progesterona o las variaciones en el cociente estrógeno/progesterona[63,64]. Sin embargo, el intento de demostrar una relación entre los niveles sanguíneos de las diferentes hormonas sexuales y el APM ha mostrado datos contradictorios y en la mayoría de los estudios no se ha podido mostrar diferencias en los niveles sanguíneos obtenidos entre las mujeres asmáticas, con o sin APM[65]. De todas formas, la hipótesis más sugestiva para explicar el APM sigue siendo, a nuestro criterio, las variaciones de las hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, puede que la actuación de las mismas no sea directa, sino a través de mediadores, y por ello no se correlacione claramente con los niveles sanguíneos de las hormonas en los diferentes periodos del ciclo menstrual de la mujer. Las hormonas femeninas parecer modular la producción de múltiples sustancias que provocan inflamación, y entre estos mediadores se han sugerido distintas sustancias relacionadas con la misma, como las catecolaminas, leucotrienos LTC4[57,66], prostaglandinas E2 y F2α[67] y citoquinas[68]. A pesar de ello, ninguna de estas hipótesis se ha confirmado claramente. Al respecto, Taillé et al.[69] insisten en que la hipótesis más sugestiva para explicar las variaciones que sufre el asma de algunas mujeres a través del ciclo menstrual son los cambios en las hormonas sexuales femeninas, al influir en las vías respiratorias modulando el tono de las mismas y su inflamación. Los mismos autores reconocen, no obstante, que los niveles sanguíneos de estas hormonas no han explicado su papel en la etiopatogenia del APM ni se ha demostrado claramente su efectividad en su tratamiento. Estos autores plantean la posible influencia de las modificaciones en el tejido adiposo en la interacción entre las hormonas sexuales y el asma en la mujer. También se ha relacionado el APM con otras hormonas, como la testosterona[69-72], aunque reconociendo que la relación tendría una escasa relevancia clínica.

Otros factores implicados han sido la atopia[73], factores psicológicos, una menor resistencia a infecciones o el aumento de la hiperactividad bronquial[74]. También se han implicado factores genéticos, como una mayor frecuencia del genotipo con el alelo funcional de la glutatión transferasa T1 (GSTT1)[75] en las mujeres con asma premenstrual, que se relaciona con el metabolismo de las prostaglandinas, leucotrienos y hormonas sexuales, o el componente genético asociado a la atopia, que podría explicar la relación entre IgE total y asma premenstrual encontrada por algunos estudios[72,75]. Otros factores, como la sensibilidad a la aspirina[76], la edad de la menarquia o el índice de masa corporal (IMC)[77] se han relacionado con el asma premenstrual, aunque, de nuevo, con resultados contradictorios[78]. En resumen, a pesar de los estudios y revisiones publicadas sobre la etiopatogenia del APM los resultados no son concluyentes[79-83], y persisten las incógnitas sobre cuáles son los factores causales de esta entidad.

Respecto a su tratamiento

Si no se conoce la etiopatogenia del APM difícilmente podremos tener un tratamiento específico para esta entidad. El asma premenstrual se puede manifestar como un empeoramiento leve de los síntomas asmáticos en el periodo premenstrual, y en estos casos un incremento de la medicación habitual puede ser suficiente para controlar los síntomas. Sin embargo, en otras ocasiones las pacientes pueden experimentar crisis severas, con frecuentes visitas a urgencias, ingresos hospitalarios o incluso crisis de asma de riesgo vital[78]. Estos últimos casos son los que requerirían especialmente un tratamiento específico. Al respecto, se ha asociado el APM con un asma de especial gravedad[72], aunque nuestro grupo ha demostrado que se puede tener en cualquier nivel de gravedad[73].

Se han analizado distintos tratamientos específicos para el APM, sin que exista actualmente ninguno claramente aceptado. Como la hipótesis más atractiva para explicar el APM es la hormonal, se han planteado diversos tratamientos con diferentes hormonas sexuales femeninas. Se han utilizado progesterona oral o intramuscular[84,85], estrógenos[60], anticonceptivos orales con asociaciones de estrógenos y progesterona[54,86] y análogos de las gonadotrofinas[87], sin que ninguno de ellos, bien por su escasa efectividad o bien por efectos secundarios poco asumibles, esté aceptado. Otros tratamientos empleados han sido los antagonistas de los leucotrienos[57,88] y el meclofenamato sódico[89]. Aunque se han descrito casos puntuales en los que se ha obtenido un beneficio clínico, no tienen evidencia científica para su aplicación

actual. Actualmente nuestro grupo está realizando un estudio experimental con un diseño cruzado para valorar en el APM el efecto de un suplemento dietético con el fitoestrógeno genisteína[49]. Dicho estudio se sustenta en la relación que hemos encontrado entre el APM y los síntomas relacionados con el síndrome premenstrual[90], donde está aceptada la utilización de los fitoestrógenos[91], y los escasos efectos secundarios descritos con estas sustancias. Los fitoestrógenos son estrógenos naturales que pueden modificar los niveles de los estrógenos, tanto con un papel agonista como antagonista en función del tejido sobre el que actúen, y se han utilizado en el síndrome premenstrual[92], en la mujer posmenopáusica[93] y en la mejora de los síntomas asmáticos[94].

Como resumen de este apartado, a nuestro criterio se requiere, respecto a la búsqueda de tratamientos específicos para el APM, ensayos clínicos bien diseñados que comparen a mujeres asmáticas con o sin asma premenstrual, de doble ciego, aleatorizados y controlados por placebo.

Conclusiones

1. El asma en la mujer tiene unas connotaciones especiales, en las que intervienen diversos factores, entre los que se encuentran las hormonas sexuales femeninas y, secundariamente, el ciclo menstrual de la mujer en la edad fértil.
2. Existe una clara relación entre el ciclo menstrual y las manifestaciones de múltiples enfermedades que puede padecer la mujer a lo largo de su vida, entre las que destacamos en esta monografía el asma bronquial.
3. Esta relación debería ser explicada básicamente por los niveles de las hormonas sexuales femeninas a lo largo del ciclo. Sin embargo, no se han encontrado en la actualidad evidencias en la relación entre los niveles sanguíneos de las referidas hormonas y estas enfermedades.
4. Respecto al asma bronquial, la entidad más destacada ha sido el fenotipo denominado *asma premenstrual*.
5. Persisten muchas dudas respecto a la etiopatogenia y, secundariamente en su tratamiento específico, respecto al asma premenstrual. Futuros estudios multidisciplinares[59] (realizados por ginecólogos, endocrinos, neumólogos, etc.) bien diseñados con criterios específicos en su definición y una clara comparación entre mujeres asmáticas con y sin asma premenstrual, nos podrán aportar luces sobre esta entidad.

Declaración

El manuscrito presentado no ha sido publicado previamente en otras revistas. Todos los autores están de acuerdo en su contenido y ceden los derechos de publicación en su totalidad a la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Agradecimientos

A todo el personal investigador y técnico que ha participado en nuestros estudios sobre el asma premenstrual desde 2003, así como a las mujeres asmáticas que colaboraron voluntariamente.

Bibliografía

1. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver USA: Global Initiative for Asthma; 2014. Disponible en: www.ginaastma.org.
2. Pereira-Vega A. Nuevas investigaciones en la relación entre asma y mujer. Encuentros conciencia. Fundación Progreso y Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía. 2012. Sevilla. Disponible en: http://www.espaciosaludinvestiga.es/conciencia/docs/ponencias/antonio_pereira.pdf.
3. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:28.
4. Vázquez Oliva R. Asma premenstrual. Rev Esp Patol Torác. 2012;241:25–9.
5. Romero Falcón MA. Asma y embarazo. Rev Esp Patol Torác. 2012;24:35–8.
6. Soto Campos G. Asma y sexualidad. Rev Esp Patol Torác. 2012;241:30–4.
7. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. Allergy. 2008;63:47–57.
8. Melgert BN, Ray A, Hylkema MN, Timens W, Postma DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? Curr Allergy Asthma Rep. 2007;7:143–50.
9. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:283–8.
10. Balzano G, Fuschillo S, De Angelis E, Gaudiosi C, Mancini A, Caputi M. Persistent airway inflammation and high exacerbation rate in asthma that starts in menopause. Monaldi Arch Chest Dis. 2007;67:135–41.
11. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:10–8.

12. Danforth DN, Scott JR. Tratado de obstetricia y ginecología. 9ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana, 2005.

13. Drife J, Magowan BA. Ginecología y obstetricia clínicas. 1ª ed. España: Elsevier S.A., 2005.

14. González Merlo J, González Bosquet J, González Bosquet E. Ginecología. 8ª ed. Barcelona: Masson, 2003.

15. Berga S, Naftolin F. Neuroendocrine control of ovulation. Gynecol Endocrinol. 2012;28:9–13.

16. Tresguerres JAF, Tresguerres Centeno AF, Salamé F. Reproducción II: El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Tratado de Endocrinología Básica y Clínica. Madrid: Editorial Síntesis, 2000;621–53.

17. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. Fertil Steril. 2009;91:52–7.

18. Case AM, Reid RL. Menstrual cycle effects on common medical conditions. Compr Ther. 2001;27:65–71.

19. Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Taylor HS. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. A J Obstet Gynecol. 2010;201:221–31.

20. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. Depress Anxiety. 2002;16: 162–71.

21. Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women: the Harvard Study of Moods and Cycles. J Affect Disord. 2002;70:125–32.

22. Shim U, Oh JY, Lee HJ, Hong YS, Sung YA. Long Menstrual Cycle Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Korean Women. Diabetes Metab J. 2011;35:384–9.

23. Reddy DS. Pharmacology of catamenial epilepsy. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004;26:547–61.

24. Pavón M, Pereira-Vega A, Sánchez JL, Maldonado JA, Bravo JM, Alwakil M. Relación entre asma premenstrual y empeoramiento premenstrual de síntomas otorrinolaringológicos en mujeres con asma. Rev Esp Patol Respir. 2011;23:299–303.

25. Morse GG, House JW. Changes in Ménière's Disease Responses as a Function of the Menstrual Cycle. Nurs Res. 2001;50:286–92.

26. Saha S, Zhao YQ, Shah SA, Esposti SD, Lidofsky S, Salih S, et al. Menstrual Cycle Changes in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Study from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:534–40.

27. Charney P. Coronary Artery Disease in Young Women: The Menstrual Cycle and Other Risk Factors. Ann Intern Med. 2001;135:1002–4.

28. Lloyd GW, Patel NR, McGing E, Cooper AF, Brennand-Roper D, Jackson G. Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? Heart. 2000;84:189–92.

29. Suárez GP, Amigo MC, Rodríguez Álvarez JR. Motor fluctuations related with menstrual cycle in a woman with Parkinson disease and beneficial effect of Entacapone. J Neurol Sci. 2005;238:S370.

30. Teepker M, Kunz M, Peters M, Kundermann B, Schepelmann K, Lautenbacher S. Endogenous pain inhibition during menstrual cycle in migraine. Eur J Pain. 2014;18:989–98.

31. Tan KS. Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment. Drugs. 2001;61:2079–86.

32. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Álvarez Gutiérrez FJ, Ignacio García JM, Vázquez Oliva R, et al. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. Eur Respir J. 2010;35:980–6.

33. Boggess KA, Williamson HO, Homm RJ. Influence of the menstrual cycle on systemic diseases. Obstet Gynecol Clin North Am. 1990;17:321–42.

34. Strotmeyer ES, Steenkiste R, Foley TP Jr, Berga SL, Dorman JS. Menstrual Cycle Differences Between Women With Type 1 Diabetes and Women Without Diabetes. Diabetes Care. 2003;26:1016–21.

35. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F; Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:334–9.

36. Lieberoth S, Gade EJ, Brok J, Backer V, Thomsen SF. Age at menarche and risk of asthma: systematic review and meta-analysis. J Asthma. 2014;51:559–65.

37. Svanes C, Real FG, Gislason T, Jansson C, Jögi R, Norrman E, et al. Association of asthma and hay fever with irregular menstruation. Thorax. 2005;60:445–50.

38. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, Antò JM, Plana E, Janson C, et al. Menstrual irregularity and asthma and lung function. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:557–64.

39. Pereira-Vega A. Tratamientos de fertilización y asma. En: Bazús T, Crespo A, De Diego A, García JL, Rosado A, Plaza V, et al. Asma y embarazo: dos escenarios para cuidar. Editorial Respira. 2015;108-22.

40. Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. Hum Reprod. 2013;28:471–9.

41. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psychiatry. 1931;26:1053.

42. Claude F, Allemany VR. Asthme et menstruation. Presse Med. 1938;38:755.

43. Rees L. An aetiological study of premenstrual asthma. J Psychosom Res. 1963;7:191–7.

44. Van den Akker O, Steptoe A. The pattern and prevalence of symptoms during the menstrual cycle. Br J Psychiatry. 1985;147:164–9.

45. Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, Camargo CA Jr. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. Thorax. 2005;60:806–9.

46. Wegienka G, Hasiec E, Boushey H, Johnson CC, R Strickler, Zoratti E, et al. Studying forced expiratory volume at 1 second over menstrual segments in asthmatic and non-asthmatic women: assessing protocol feasibility. BMC Res Notes. 2012;5:261.

47. Macsali F, Svanes C, Sothern RB, Benediktsdottir B, Bjørge L, Dratva J, et al. Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population. Am J Respir Crit Care Med. 2012;187:366–73.

48. Sánchez R, Pereira-Vega A. Beca NEUMOSUR 14/2012: Papel de las citoquinas en la etiopatogenia del asma premenstrual.

49. Sánchez JL, Pereira-Vega A. Valoración de la eficacia y seguridad de la genisteína, como suplemento dietético, para mejorar los síntomas del asma premenstrual mediante un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. PI-0311-2013 CISPS 2013 - PROYECTOS I+D, Estancias Formativas Intensificación APES. Convocatoria 2103 de la Consejería del Servicio Andaluz de Salud.

50. Pereira-Vega A, Sánchez JL. Questions relating to premenstrual asthma. Word J Respirol. 2015;5:180–7.

51. Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. J Asthma. 1997;34:539–45.

52. Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. Pharmacotherapy. 1999;19:374–82.

53. Eliasson O, Scherzer HH, DeGraff AC Jr. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. J Allergy Clin Immunol. 1986;77:87–94.

54. Murphy VE, Gibson PG. Premenstrual asthma: prevalence, cycle to-cycle variability and relationship to oral contraceptive use and menstrual symptoms. J Asthma. 2008;45:696–704.

55. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:304–10.

56. Adkisson EJ, Casey DP, Beck DT, Gurovich AN, Martin JS, Braith RW. Central, peripheral and resistance arterial reactivity: fluctuates during the phases of the menstrual cycle. Exp Biol Med. 2010;235:111–8.

57. Nakasato H, Ohrui T, Sekizawa K, Matsui T, Yamaya M, Tamura G, et al. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:585–8.

58. Antczak A, Ciebiada M, Kharitonov SA, Gorski P, Barnes PJ. Inflammatory Markers: Exhaled Nitric Oxide and Carbon Monoxide During the Ovarian Cycle. Inflammation. 2012;35:554–9.

59. Skoczyńsky S, Semik-Orzech A, Szanecki W, Majewski M, Kołodziejczyk K, Sozańska E, et al. Perimenstrual asthma as a gynecological and pulmonological clinical problem. Adv Clin Exp Med. 2014;23:665–8.

60. Ensom MH, Chong G, Zhou D, Beaudin B, Shalansky S, Bai TR. Estradiol in premenstrual asthma: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Pharmacotherapy. 2003;23:561–71.

61. Ensom MH. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. Pharmacotherapy. 2000;20:523–39.

62. Hanley SP. Asthma variation with menstruation. Br J Dis Chest. 1981;75:306–8.

63. Chandler MH, Schuldheisz S, Phillips BA, Muse KN. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. Pharmacotherapy. 1997;17:224–34.

64. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. Chest. 2009;136:1301–7.

65. Pereira-Vega A, Sánchez Ramos JL, Vázquez Oliva R, Maldonado Pérez JA, Olbah MA, Montero Fernández M, et al. Premenstrual asthma and female sex hormones. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22:437–9.

66. Pereira-Vega A, Sánchez-Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Vázquez Oliva R, Bravo Nieto JM, Vázquez Rico I, et al. Premenstrual asthma and leukotriene variations in the menstrual cycle. Allergol Immunopathol (Madr). 2012;40:368–73.

67. Eliasson O, Longo M, Dore-Duffy P, Densmore MJ, DeGraff AC Jr. Serum 13-14-diOH-15-keto-prostaglandin F2 alpha and airway response to meclofenamate and metaproterenol in relation to the menstrual cycle. J Asthma. 1986;23:309–19.

68. Agarwal SK, Marshall GD Jr. Perimenstrual alterations in type-1/type-2 cytokine balance of normal women. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;83:222–8.

69. Taillé C, Raherison C, Sobaszek A, Thumerelle C, Prudhomme A, Biron E, et al. [Features of asthma in

women: what is the relationship with hormonal status?]. Rev Mal Respir. 2014;31:469–77.

70. D'Agostino B, Stanziola A, Polverino M, Nikol S, Polverino F, Orlotti D, et al. Bronchial reactivity and phases of menstrual cycle in asthmatic women. Journal Compilation. 2009;64:551–98.

71. Matteis M, Polverino F, Spaziano G, Roviezzo F, Santoriello C, Sullo N, et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. BMC Pulm Med. 2014;14:108.

72. Martínez-Moragón E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, López-Viña A, et al. Near-fatal asthma related to menstruation. J Allergy and Clin Immunol. 2004;103:242–4.

73. Pereira-Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado JA, Borrero F, Rico IV, Vázquez R, et al. Premenstrual Asthma and Atopy Markers. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:218–22.

74. Dratva J, Schindler C, Curjuric I, Stolz D, Macsali F, Gómez FR, et al.; SAPALDIA Team. Perimenstrual increase in bronchial hyperreactivity in premenopausal women: results from the population-based SAPALDIA 2 cohort. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:823–9.

75. Gorovenko N, Ebrahimi M, Podolskaya S. Genetic Polymorphism of Glutathione-S-Transferase M1, T1 and Susceptibility to Premenstrual Asthma In Ukrainian Population. Chest. 2005;128:239S–240S.

76. Forbes L, Jarvis D, Bumey P. Is pre-menstrual asthma related to use of aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs? Respir Med. 2000;94:828–9.

77. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, Calhoun W, Castro M, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program. Chest. 2013;143:984–92.

78. Papoutsakis C, Chondronikola M, Antonogeorgos G, Papadakou E, Matziou V, Drakouli M, et al. Associations between central obesity and asthma in children and adolescents: a case-control study. J Asthma. 2014;28:1–7.

79. Cross S. Asthma and the menstrual cycle. Nursing Standard. 1994;8:23–8.

80. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW. The impact of estrogen and progesterone on asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90:284–91.

81. Karpel JP, Juliette LW. Asthma and women, Part 3: Perimenstrual asthma, effects of hormone terapy. J Crit Illnes. 2000;15:265–72.

82. Redmond AM, James AW, Nolan SH, Self TH. Premenstrual asthma: emphasis on drug therapy options. J Asthma. 2004;41:681–7.

83. Vrieze A, Postma S, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:271–82.

84. Enright T, Lim DT, Devnani R, Mariano R. Cyclical exacerbation of bronchial asthma. Ann Allergy. 1987;58:405–6,452–3.

85. Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect or intramuscular progesterone. Lancet. 1988;2:370–2.

86. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ. 2001;323:776.

87. Murray RD, New JP, Barber PV, Shalet SM. Gonadotrophin-releasing hormone analogues: a novel treatment for premenstrual asthma. Eur Respir J. 1999;14:966–7.

88. Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, Misirligil Z. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma? J Asthma. 2008;45:95–9.

89. Eliasson O, Densmore MJ, Scherzer HH, DeGraff AC Jr. The effect of sodium meclofenamate in premenstrual asthma: a controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol. 1987;79:909–18.

90. Pereira-Vega A, Sánchez JL, Gil FL, Maldonado JA, Bravo JM, Ignacio JM, et al. Premenstrual asthma and symptoms related to premenstrual syndrome. J Asthma. 2010;47:835–40.

91. Thomson K, Marks M, Tey D. Paediatric Handbook. 2009. Edited: BMJ Book. ISBN impreso: 9781405174008.

92. Lloyd KB, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. Nutr Clin Pract. 2009;24:589–608.

93. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause what is real, what is unknown. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;143:61–71.

94. Bime C, Wei CY, Holbrook J, Smith LJ, Wise RA. Association of dietary soy genistein intake with lung function and asthma control: a post-hoc analysis of patients enrolled in a prospective multicentre clinical trial. Prim Care Respir J. 2012;21:398–404.

REVISTA DE ASMA
VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016
Editorial Respira

EPOC eosinofílico

Autor

Borja G. Cosío

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España

Correspondencia

Borja G. Cosío
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Espases
Ctra. de Valldemossa, 79. 07010 Palma de Mallorca, España
Tel.: 871 20 54 19 / 871 20 50 50. E-mail: *borja.cosio@ssib.es*

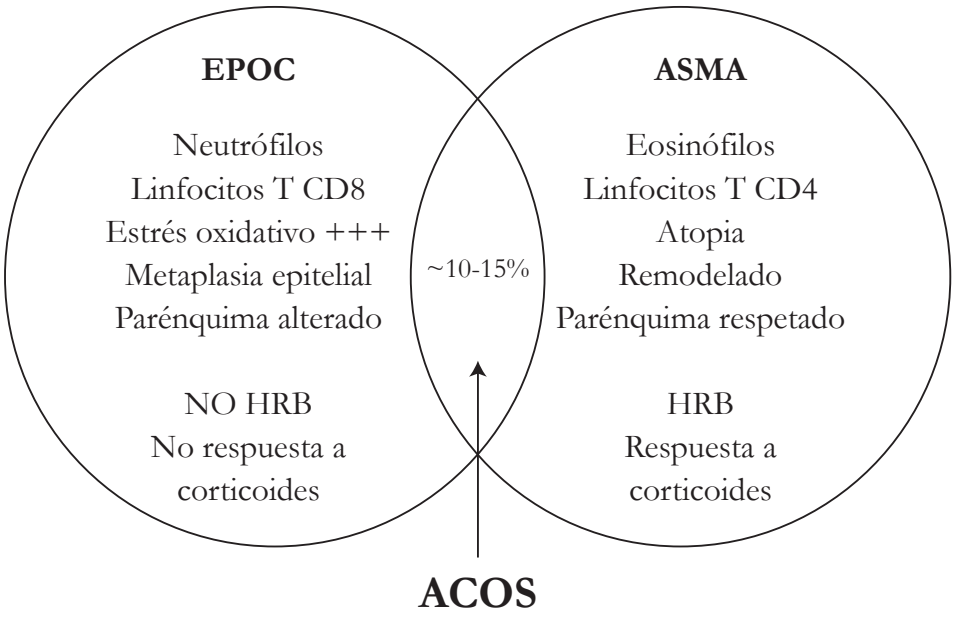
Resumen

La EPOC y el asma son dos enfermedades inflamatorias muy prevalentes, caracterizadas por obstrucción al flujo aéreo, que tienen diferentes mecanismos patogénicos y diferentes grados de respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, en la práctica clínica aparecen con frecuencia presentaciones que solapan ambas enfermedades y que no están claramente representadas en los ensayos clínicos. Aunque estas presentaciones ya son reconocidas en las guías de práctica clínica, no existe consenso en cómo se deben identificar. Estos pacientes pueden tener una pérdida acelerada de la función pulmonar y peor pronóstico, por lo que su identificación precoz es importante. Por otro lado, su diagnóstico implica una consecuencia terapéutica, ya que son el grupo de pacientes con EPOC que más se beneficiarían del tratamiento con corticoides inhalados. Biomarcadores como la eosinofilia en sangre, la hiperreactividad bronquial o el óxido nítrico en aire exhalado han mostrado resultados desiguales, lo que hace necesario buscar nuevos biomarcadores de inflamación Th2 en estos pacientes, como puede ser la periostina. Su caracterización fenotípica nos permitiría individualizar y optimizar el tratamiento con corticosteroides inhalados.

EPOC y asma. Similitudes y diferencias

La EPOC y el asma tienen una base patogénica y fisiopatológica fácilmente diferenciable en la mayoría de los casos. Sin embargo, también comparten una serie de similitudes clínicas que a menudo hacen compleja su diferenciación, en especial en pacientes fumadores con historia de atopia y eosinofilia. Las características clínicas compartidas por ambas enfermedades se basan en la inflamación y obstrucción de la vía aérea, siendo esta última poco reversible y progresiva en la EPOC y variable y reversible en el asma. Asimismo, la localización de la respuesta inflamatoria en estas patologías también posee diferencias, permitiendo ubicar la afectación predominante de la EPOC en la vía aérea periférica y en el parénquima pulmonar, en contraste con el respeto del parénquima pulmonar y la afectación panfocal de la vía aérea en el asma. El recuento celular obtenido a partir del lavado bronquioalveolar (BAL), el esputo inducido y biopsias bronquiales en pacientes con EPOC demuestran la presencia predominante de neutrófilos, linfocitos T CD8+ y abundantes macrófagos. En el asma, los eosinófilos, mastocitos, linfocitos T CD4+ y un menor número de macrófagos se dan cita en las muestras representativas del árbol traqueobronquial mencionadas anteriormente[1]. Los mediadores inflamatorios también difieren, jugando un papel predominante el leucotrieno-B4 (LTB4), la interleucina 8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), entre otros, en el caso de la EPOC, mientras que en el asma se han encontrado múltiples variables inflamatorias, representadas por la histamina, leucotrienos y las interleucinas 4, 5 y 13[1]. La fracción del óxido nítrico exhalado en pacientes con asma se encuentra aumentada, reflejo de la mayor inflamación eosinofílica (ver Figura 1).

Figura 1. Asma, EPOC y ACOS



Identificación de un fenotipo mixto EPOC-asma o ACOS

La última definición de la EPOC según GOLD incluye cambios sutiles con respecto a las definiciones anteriores[2]. Por ejemplo, no se hace mención ya de la reversibilidad, y se hace hincapié en el papel de las exacerbaciones y las comorbilidades. Por lo tanto, la EPOC se define como un trastorno común, que se puede prevenir y tratar, definido por una obstrucción del flujo aéreo persistente que es en su mayoría progresiva, y caracterizado por una respuesta inflamatoria crónica a partículas nocivas y gases en las vías respiratorias y los pulmones; en pacientes individuales las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen generalmente a la gravedad de la enfermedad.

La guía de EPOC española (GesEPOC)[3], partiendo de una definición similar, reconoce la existencia de un fenotipo mixto asma-EPOC y propone un tratamiento diferenciado. Del mismo modo, la actualización de la GEMA también contempla un solapamiento de estas dos enfermedades, aunque con diferente algoritmo diagnóstico.

Aunque el asma y la EPOC son enfermedades diferentes, muchos pacientes comparten características de las dos condiciones[4-6]. El estudio COPDGene encontró una prevalencia del 13% del síndrome de fenotipo mixto asma-EPOC (en inglés ACOS: *Asthma-COPD Overlap Syndrome*)[7]. Estos pacientes pueden tener una historia clínica natural diferente, con exacerbaciones más frecuentes y graves (OR 3,55) y una respuesta al tratamiento diferente[6], lo que lleva a recomendar la introducción temprana de corticosteroides inhalados[3]. Estas cifras son similares a las reportadas en el estudio PLATINO[8]: 12% de prevalencia del fenotipo mixto y más riesgo de exacerbaciones en estos pacientes (OR 3,01). Sin embargo, la evidencia es escasa, por lo que es necesario evaluar la existencia del fenotipo mixto en un estudio independiente y bien diseñado donde se determine su prevalencia y se valide su diferente evolución y pronóstico.

Criterios diagnósticos

Los criterios específicos de diagnóstico de este fenotipo especial nunca habían sido establecidos hasta el 2012, cuando un panel de expertos españoles se reunieron, consensuaron de forma unánime la existencia de este perfil de pacientes y establecieron una serie de criterios de diagnóstico[7] que han sido adaptados en las guías españolas de la EPOC, aunque no han sido aún validados. Recientemente, estos criterios han sido redefinidos utilizando la eosinofilia en sangre periférica (mayor del 5%) en una amplia cohorte de pacientes con EPOC[9]. Posteriormente, un documento de la GINA y de la GOLD establece el término *ACOS* y lo define en base a la limitación de flujo aéreo persistente con varias características generalmente asociadas con el asma y otras asociadas con la EPOC, recomendándose un enfoque gradual al diagnóstico, aunque no se establece una pauta clara para su diagnóstico[10].

Eosinofilia y ACOS

Para muchos pacientes, *asma* y *EPOC* son términos obsoletos que no reconocen plenamente la heterogeneidad molecular y clínica de las enfermedades de las vías respiratorias crónicas[6]. Por lo tanto, tenemos que avanzar hacia una nueva taxonomía de las enfermedades de las vías respiratorias y, probablemente,

hacia un enfoque más personalizado que tenga en cuenta los mecanismos patogénicos subyacentes (los llamados *endotipos*).

Se ha propuesto que, en la era postgenómica y para progresar hacia la medicina personalizada, las enfermedades sean reclasificadas de abajo hacia arriba (de las moléculas a los síntomas). Aunque no hay estudios previos que hayan abordado el mecanismo subyacente de la inflamación en el fenotipo mixto, existe evidencia convincente de que los eosinófilos juegan un papel fundamental, similar a lo que se encuentra en el asma con un perfil Th2. Diferentes estudios han demostrado que la presencia de eosinofilia significativa en una muestra de esputo inducido predice una buena respuesta a los corticosteroides inhalados, tanto en la EPOC como en los pacientes con fenotipo mixto[11-13]. Recientemente se ha utilizado también la eosinofilia en sangre periférica como marcador de respuesta a los corticoides inhalados[14]. Por otro lado, la presencia de un número significativo de neutrófilos en esputo se ha asociado recientemente con un peor pronóstico en los asmáticos[15].

Nuevos biomarcadores de la inflamación Th2

Estudios anteriores definen dos nuevos fenotipos moleculares de asma, el fenotipo con Th2 elevado y el que tiene el Th2 disminuido[16]. El fenotipo con Th2 elevado incluye la expresión de los genes de la proteína accesoria del canal de cloro 1 (CLCA1), SERPINB2 y periostina (codificada por POSTN), una proteína de matriz extracelular secretada de 90 kDa que es inducida por IL-4 e IL-13 en células epiteliales de las vías respiratorias y fibroblastos de pulmón. Los tres genes se inducen en las células epiteliales bronquiales por el tratamiento con IL-13 recombinante en estudios *in vitro*[17], y la expresión de estos genes se correlaciona con la expresión de IL-13 e IL-5 en la mucosa bronquial, la eosinofilia periférica y las vías respiratorias, la remodelación de las vías respiratorias y la capacidad de respuesta clínica al tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS), pero no se correlaciona con la atopia[17]. Más aún, la periostina parece ser un biomarcador emergente no invasivo asociado con la inflamación eosinofílica, fenotipo molecular Th2 elevado y remodelación de las vías respiratorias[17], y tiene utilidad potencial en la selección de pacientes para las nuevas terapias dirigidas a la inflamación del asma Th2[18-19]. El estudio de Jia et al.[20] identificó la periostina sérica como un marcador biológico sistémico de la inflamación eosinofílica de la vía aérea en asmáticos graves no controlados. En un modelo de regresión logística, la periostina en suero fue el mejor predictor de eosinofilia tisular y en esputo, mostrando superioridad respecto a la presencia de eosinófilos en sangre, IgE y FeNO. Los niveles medios de periostina fueron significativamente mayores en los pacientes con eosinofilia elevada en comparación con sujetos con eosinofilia baja, según las medidas de los eosinófilos en esputo o tisulares. En el estudio BOBCAT se fijó un punto de corte arbitrario en 25 ng/ml de periostina en suero y los pacientes con eosinofilia baja y alta se diferenciaron de manera eficaz, con un valor predictivo positivo del 93%[18]. Sin embargo, en un reciente estudio[21], que incluyó a pacientes con asma de leve a moderada y que fue replicado en una pequeña cohorte de asmáticos más graves, la periostina no guardó una relación significativa con la presencia o ausencia de eosinofilia en el esputo. Por el contrario, el número de eosinófilos en sangre sí se mostró como un potente predictor de eosinofilia en la vía aérea (punto de corte: 270, AUC 0,89). Parece, pues, razonable definir de una manera no invasiva un perfil de paciente Th2 elevado mediante el uso de marcadores indirectos tales como IgE > 100 UI y eosinófilos en sangre > 300 células/microlitro, o eosinófilos en esputo > 3%[17-18]. En esta línea, un estudio reciente ha demostrado que la eosinofilia junto con niveles elevados de periostina fue el mejor predictor de mejoría en la función pulmonar en pacientes EPOC tratados durante tres meses con corticoides inhalados y LABA[22].

Sin embargo, parece que un enfoque más integrador, que una las características clínicas y los mecanismos moleculares, es la mejor manera de identificar subfenotipos de la enfermedad y tratamientos individualizados[19].

Bibliografía

1. Cosío BG, Fiorentino F, Scrimini S. [Chronic obstructive pulmonary disease and asthma]. Arch Bronconeumol. 2010;46:2–7.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. [Consultado 01/12/2015]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/.
3. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012;48:247–57.
4. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728–35.
5. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al.; COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res. 2011;12:127.
6. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? Thorax. 2014;69:72–9.
7. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol. 2012;48:331–7.
8. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, López-Varela MV, et al.; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization

in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. Chest. 2014;145:297–304.

9. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, De-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. Chest. 2016;149:45–52.

10. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). GINA reports are available at http://www.ginasthma.org. [Consultado 30/12/2015]. Disponible en: http://www.goldcopd.org.

11. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:193–8.

12. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. Chest. 1999;115:697–702.

13. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:283–9.

14. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2015;3:435–42.

15. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1557–63.

16. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. Cell. 2000;100:655–69.

17. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:388–95.

18. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:15858–63.

19. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2009;360:973–84.

20. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:647–54.

21. Wagener AH, De Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax. 2015;70:115–20.

22. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK, et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;11:23–30.

REVISTA DE ASMA
VOL 1 / Nº 1 / AÑO 2016
Editorial Respira

Implicaciones funcionales y clínicas de la pequeña vía aérea en el asma bronquial

Autores

Manuel Jorge Rial Prado, María Rosario López Rico, Antonio Parra Arrondo

Servicio de Alergología. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña, España

Correspondencia

Manuel Jorge Rial Prado
Servicio de Alergología. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña
As Xubias de Arriba, s/n. 15006 A Coruña, España
Tel.: +34 98 117 62 05. E-mail: *manuel.jorge.rial.prado@sergas.es*

Resumen

El asma es una enfermedad respiratoria con una prevalencia muy elevada en todo el mundo caracterizada por edema, inflamación y secreción de moco en las vías aéreas pulmonares. Estos cambios fisiopatológicos se producen de manera homogénea en todo el árbol bronquial, afectando también a las vías aéreas de menos de 2 mm, lo que se llama *pequeña vía aérea*. Este artículo resume las últimas evidencias científicas en este prometedor campo de investigación, así como la descripción de las técnicas diagnósticas utilizadas para reconocer la afectación en esta área pulmonar.

Introducción

El asma es una de las enfermedades con mayor incidencia en todo el mundo, afectando a unos 334 millones de pacientes, unos 30 millones de los cuales en Europa[1,2]. La prevalencia del asma está aumentando año tras año y presenta un importante impacto socioeconómico[3]. Es un síndrome caracterizado por episodios reversibles de obstrucción bronquial, provocados por factores capaces de producir edema, inflamación y aumento de la secreción mucosa que conllevan un aumento de la resistencia al flujo aéreo. La fisiopatología del asma afecta a todas las vías aéreas, las centrales (grandes) y las distales, denominadas *vías aéreas pequeñas* por poseer un diámetro interno menor de 2 mm. La evaluación de la pequeña vía aérea debe ser tenida en cuenta por ser una diana terapéutica relevante. Esta evaluación, sin embargo, resulta difícil, ya que una afectación extensa de las vías aéreas distales puede ocasionar pequeñas alteraciones en un estudio de función respiratoria rutinario. La contribución de la pequeña vía aérea a la resistencia de las vías aéreas es pequeña, en condiciones normales, motivo por el cual ha sido denominada en ocasiones "zona silente"[4]. En los últimos años han sido desarrollados dispositivos de inhalación que emiten un tamaño de partícula más pequeño que permite alcanzar dichas vías distales con mayor facilidad, lo que podría aportar beneficios terapéuticos en determinados pacientes. Los resultados de los primeros estudios son alentadores y se esperan próximos resultados en dicho campo de investigación.

Pequeña vía aérea

Las vías aéreas distales, por su tamaño llamadas *pequeñas*, están conformadas por las vías aéreas presentes a partir de la octava división bronquial (bronquio terminal, bronquiolos, conductos y sacos alveolares). Tienen un diámetro inferior a 2 mm, sus paredes están desprovistas de cartílago y presentan un flujo de aire laminar debido a que la velocidad del aire disminuye.

Su evaluación es controvertida, puesto que se trata de una zona pulmonar bastante inaccesible para pruebas de función respiratoria (Tabla 1). Los parámetros espirométricos tradicionalmente utilizados han sido el flujo mesoespiratorio (FEF 25%-75%) y el flujo forzado al 50% de la capacidad vital (FEF 50%), así como la capacidad vital forzada (FVC). La resistencia de la vía aérea puede medirse con la oscilometría de impulsos (OSI),

Rial Prado MJ, López Rico MR, Parra Arrondo A. Rev Asma. 2016;1(1):26-29

siendo la resistencia producida por las vías aéreas distales el 10% de la total de las vías respiratorias. Tanto la disminución de la capacidad vital forzada como la concentración de metacolina que disminuye un 20% el volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) (PC20) han sido utilizadas para reflejar el atrapamiento aéreo producido en estas vías al cerrarse por obstrucción. La técnica de lavado de nitrógeno en respiración única (LRU), que se ha empleado desde 1960, puede determinar el volumen al que se colapsan las vías aéreas distales. La prueba de lavado de nitrógeno en respiraciones múltiples (MBW) valora una ventilación heterogénea de las distintas vías aéreas. En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se observa afectación de las vías aéreas distales al objetivarse disminución en áreas de atenuación, lo que implica un atrapamiento aéreo[5].

La afectación de la pequeña vía aérea puede objetivarse en más de la mitad de los pacientes asmáticos, lo que pone de manifiesto que los test de función respiratoria utilizados en la práctica clínica diaria tienden a infraestimar la afectación de las vías distales. Los últimos estudios realizados sugieren que la afectación de las vías periféricas contribuye a las manifestaciones clínicas del asma[6,7,8]. Una revisión sistemática relaciona la afectación de la pequeña vía aérea con un peor control sintomático, así como con un aumento en el número de exacerbaciones y con síntomas clínicos de peor pronóstico, como el asma nocturna o el asma inducida por ejercicio[9]. Hay que resaltar que muchas de las técnicas mencionadas no están disponibles o no son aplicables a la práctica diaria de la mayoría de las consultas de asma.

Tabla 1. Resumen de las principales pruebas diagnósticas utilizadas en la evaluación de la pequeña vía aérea y los parámetros más comúnmente utilizados

Técnica	Parámetros
Espirometría	FEF 25-75, FEF 50%
Oscilometría de impulsos	R5-R20, X5
Lavado de nitrógeno por respiración única o múltiple (LRU, MBW)	*Slope phase* III, CV, CC
TCAR	Atrapamiento aéreo, defectos de ventilación

Estudios en vías distales

Hamid et al. demostraron que el proceso inflamatorio del asma está presente en todo el árbol bronquial, objetivando eosinófilos en vías grandes y pequeñas y en el parénquima pulmonar[10]. Dolhnikoff et al. demostraron que en pacientes fallecidos por asma las paredes externas de las vías distales son una localización fundamental de inflamación y remodelado, a diferencia de las vías grandes, donde es la pared interna la afectada principalmente[11]. La inflamación puede extenderse hasta alvéolos peribronquiales y a la región perivascular de las arterias bronquiales. Todo esto se traduce en alteraciones en la estructura bronquial que producen una disminución de las adherencias alveolares, hecho descrito en casos de asma fatal[12,13].

En pacientes fumadores se observa que las vías aéreas pequeñas tienen menor número de adherencias alveolares que las de los que no presentan hábito tabáquico, y es esta pérdida de adherencias en los alvéolos la que se traduce en inflamación de vías aéreas. En los casos de asma fatal el número de eosinófilos y el atrapamiento aéreo observado en TC es mayor que en casos de asma leve, lo que implica enfermedad en las vías de pequeño calibre.

Lehtimaki et al. detectaron niveles más elevados de óxido nítrico alveolar en pacientes con asma nocturna en comparación con los asmáticos que no presentan síntomas nocturnos, lo que sugiere una inflamación más periférica en este subtipo de pacientes[14].

Scichilone et al., mediante pruebas de imagen y un *software* informático adaptado, concluyen que el remodelado bronquial característico del asma se produce hasta en las vías aéreas más periféricas[8].

La dificultad en la evaluación de las vías aéreas distales radica en saber responder si el deterioro funcional encontrado en dichas vías aéreas produce sintomatología clínica. Schipoff-Godart et al., seleccionando una cohorte de pacientes con afectación de vías distales (basado en FEF 50% y oscilometría de impulsos), describen mayor hiperreactividad bronquial, mayor número de sibilancias y mayor número de síntomas tras exposición a neumoalérgenos[15].

En esta línea, Takeda et al. evaluaron a 65 pacientes con asma estable, realizándoles oscilometría de impulsos, espirometría y cuestionarios de control de síntomas y de calidad de vida. Concluyeron que la función de las vías aéreas distales se correlaciona mejor con síntomas clínicos y control del asma si es evaluada mediante oscilometría que mediante espirometría, y que además una gran afectación de la pequeña vía aérea se traduce en una pérdida del control sintomático del asma[16]. Asimismo, el proyecto ENFUMOSA relaciona el atrapamiento aéreo (atribuible a alteraciones en la pequeña vía aérea) con la patogénesis del asma grave. Más recientemente Manoharan et al. evaluaron a un grupo de asmáticos con VEMS preservado y valoraron en ellos la presencia de afectación de la pequeña vía aérea mediante oscilometría de impulsos y espirometría. Concluyeron que los pacientes con afectación de las vías aéreas periféricas tienen una mayor probabilidad de pérdida del control del asma a largo plazo[17]. Esta situación suele darse en niños, los cuales presentan VEMS normales a pesar de tener sintomatología grave. Muchos estudios han intentado relacionar esta situación con afectación en la pequeña vía aérea. Shi et al. evaluaron a 57 niños con asma controlada y a 44 con asma no controlada con espirometría y oscilometría, encontrando que la afectación de la pequeña vía aérea medida mediante estas técnicas (MMEF 75-25% y R5-R20) podía discriminar entre asma controlada y no controlada con una elevada sensibilidad y especificidad (84 y 86%, respectivamente)[18].

Otro estudio muy interesante en niños asmáticos es el realizado por Rao et al.[19], en el que seleccionaron a 35 niños con patrones espirométricos normales y a 37 niños con VEMS normal, pero con una ratio VEMS/CVF alterada (< 0,85) y unos mesoflujos

anormales (FEF 25-75 < 60% del predicho). Al comparar las necesidades de medicación de ambos grupos observaron un aumento de la *odds ratio* para pérdida de control de síntomas en el grupo con alteraciones espirométricas.

Conclusiones

Son múltiples las causas que están detrás del mal control del asma, como los errores en la técnica de inhalación, la obesidad u otras comorbilidades, el incumplimiento terapéutico y quizás también la inaccesibilidad de tratamientos a las vías aéreas más distales; responsables, cuando se ven severamente afectadas, de un mal control de síntomas y de un mayor espectro sintomático, como el asma nocturna o el asma inducida por ejercicio, entre otros[8].

Por todos estos hallazgos, esta zona pulmonar debe ser un objetivo terapéutico y conseguirse así una distribución homogénea de los fármacos inhalados actualmente recomendados en las guías clínicas (corticoides inhalados y broncodilatadores de acción larga) por todo el árbol bronquial[19-20]. Factores a tener en cuenta para conseguir este propósito deben ser el tamaño de la partícula de inhalación y el dispositivo que lo emita. Los nuevos dispositivos de inhalación presurizados de dosis media (pMDI) aportan soluciones de partículas extrafinas más pequeñas que las de otros mecanismos existentes en el mercado[21-22]. Han sido evaluados en diversos estudios cuya conclusión es que la combinación de micropartículas de BDP/formoterol es comparable en términos de resultados en función pulmonar con las combinaciones de partículas grandes a dosis equivalentes[19]. En otro estudio, Scichilone et al. observan que la combinación extrafina de budesonida/formoterol provoca una mejoría en la PC20 en comparación con tratamientos de mayor tamaño de partícula[20].

Es necesario identificar a los pacientes con alteraciones funcionales en la pequeña vía aérea y con mal control clínico con terapia inhalada convencional, para poder establecer un tratamiento adecuado que actúe en la totalidad del árbol pulmonar[23-25].

Estos pacientes podrían pertenecer a lo que se ha llamado *fenotipo de la pequeña vía aérea*[26], que serían pacientes con un mal control sintomático que tienen las pruebas de función pulmonar rutinaria, como el VEMS, dentro de parámetros de referencia[27-28]. La dificultad para encontrar este fenotipo de pequeña vía radica en que una sola técnica de función pulmonar no es capaz de identificar correctamente la afectación de las vías aéreas más distales, necesitando una combinación de ellas para lograr valores predictivos más altos[29-30].

La clasificación de los pacientes asmáticos según fenotipos podría conllevar una optimización de los recursos terapéuticos para aportar a cada paciente el tipo de fármaco y formulación que precise según el área pulmonar afecta[31].

Sin embargo, se necesitan más estudios para conocer si las mejoras en el depósito pulmonar y, por consiguiente, la reducción en la inflamación en la pequeña vía aérea, traducen mejorías clínicas y en la calidad de vida de los pacientes afectos de asma bronquial[32].

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Bibliografía

1. World Health Organization Asthma fact sheet. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html.
2. Lung Health in Europe—Facts and figures. Abbreviated version of the European Lung White Book. Disponible en: http://www.erswhitebook.org.
3. Accordini S, Corsico A, Cerveri I, Gislason D, Gulsvik A, Janson C, et al. The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. Allergy. 2008;63:116–24.
4. Mead J. The lung's "quiet zone". N Engl J Med. 1970;282:1277–82.
5. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ann Med. 2012;44:146–56.
6. Van den Berge M, Ten Hacken NH, Cohen J, Douma WR, Postma DS. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. Chest. 2011;139:412–23.
7. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. Allergy. 2010;65:141–51.
8. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? Allergy. 2009;64:1563–9.
9. Van der Wiel E, Ten Hacken NH, Postma DS, Van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:646–57.
10. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:44–51.
11. Dolhnikoff M, Da Silva LF, De Araujo BB, Gomes HA, Fernezlian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:1090–7.
12. Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:857–62.

13. Saetta M, Ghezzo H, Kim WD, King M, Angus GE, Wang NS, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. Am Rev Respir Dis. 1985;132:894–900.

14. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. Eur Respir J. 2002;20:841–5.

15. Schiphof-Godart L, Van der Wiel E, Ten Hacken NH, Van den Berge M, Postma DS, Van der Molen T. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). Health Qual Life Outcomes. 2014;12:155.

16. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. Respiration. 2010;80:120–6.

17. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. Eur Respir J. 2014;44:1353–5.

18. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:718–23.

19. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. J Asthma. 2012;49:586–92.

20. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extra-fine beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. Allergy. 2010;65:897–902.

21. Benfante A, Scichilone N. Novedades en terapia inhalada. Med Respir. 2013;6:39–46.

22. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37:1308–31.

23. Macklem PT. The physiology of small airways. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:S181–3.

24. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. Allergy. 2010;65:141–51.

25. Louis R, Joos G, Michils A, Vandenhoven G. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs. conventional best practice in asthma management. Int J Clin Pract. 2009;63:1479–88.

26. Cosío BG, Rodríguez Rosado J. [Importance of the distal airway in COPD]. Arch Bronconeumol. 2011;47:32–7.

27. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Clin Respir J. 2014;1:25898.

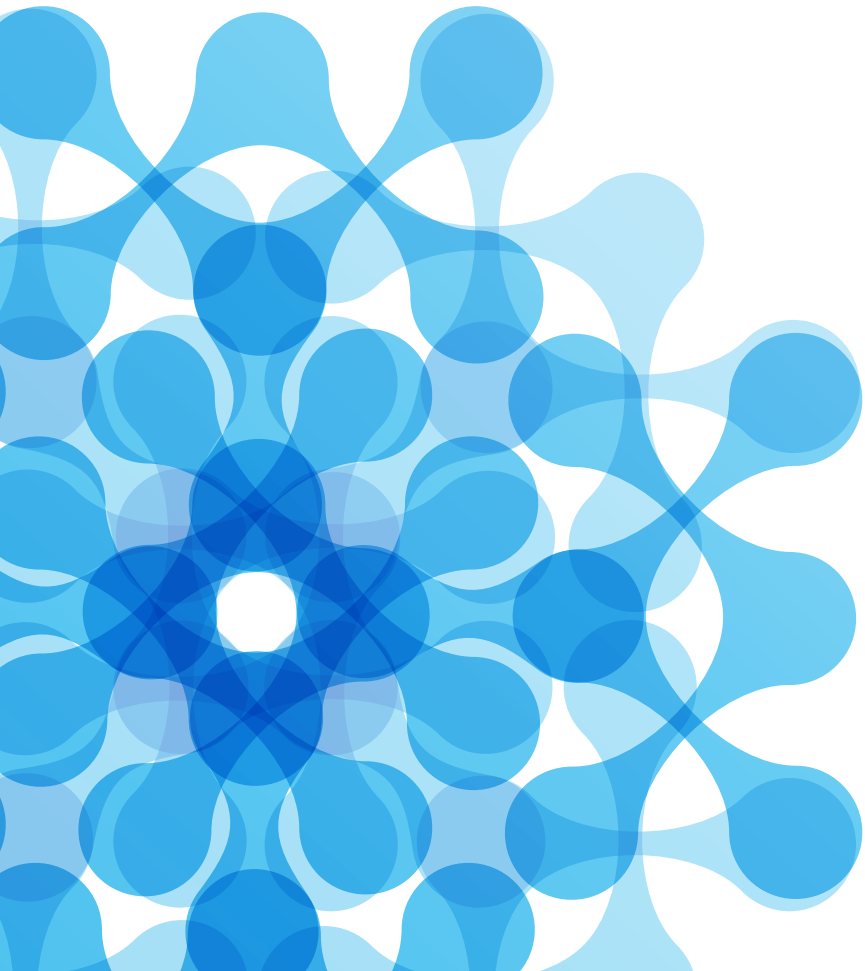
28. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014;2:497–506.

29. Bordas R, Lefevre C, Veeckmans B, Pitt-Francis J, Fetita C, Brightling CE, et al. Development and Analysis of Patient-Based Complete Conducting Airways Models. PLoS ONE. 2015;12:e0144105.

30. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. Asthma Res Pract. 2015;1:13.

31. Pasha MA, Jourd'heuil D, Jourd'heuil F, Mahon L, Romero F, Feustel PJ, et al. The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients. Allergy Asthma Proc. 2014;35:241–9.

32. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. Curr Opin Pulm Med. 2015;21:55–67.



Con la colaboración de

Pfizer