

5ª Mesa Redonda: Asma alérgica y patologías asociadas

REPERCUSIÓN SISTÉMICA DEL ASMA

J. J. Martín Villasclaras.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Regional Carlos Haya. Málaga.

jjvillas@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de las enfermedades alérgicas responsabilizamos a un órgano concreto y lo expresamos con términos como rinitis, dermatitis, asma bronquial, etc. expresando con ello la consideración de enfermedades inflamatorias localizadas en un órgano. En los libros de texto y manuales de neumología podemos encontrar al asma bronquial dentro de las enfermedades de las vías aéreas y en nuestras facultades de medicina así la presentamos.

El asma es una enfermedad muy compleja, donde no solo se afecta la vía aérea sino todo el pulmón y donde van a ocurrir múltiples cascadas inflamatorias e infiltración celular tras exposición a un alérgeno; estos procesos van a ser aún más complejos con otras exposiciones ambientales como virus o contaminantes y en todos ellos se van a producir múltiples mediadores inflamatorios que serán distribuidos sistémicamente dando lugar a efectos inflamatorios en la piel, médula ósea o intestinos, lugares distantes de donde se originaron^{1, 2}. Como consecuencia de todo esto está surgiendo una nueva apreciación del asma considerándola como una manifestación respiratoria de un proceso inflamatorio sistémico³⁻⁵.

Nuestro objetivo es ofrecer unas pinceladas sobre la importancia sistémica del asma, las diferentes vías de propagación de la inflamación asmática y su relación con otros órganos dentro y fuera del sistema respiratorio.

INFLAMACIÓN SISTÉMICA

La inflamación sistémica se define por la presencia de marcadores inflamatorios en la circulación sanguínea⁶. En el asma la evidencia de inflamación sistémica es más escasa que en otras enfermedades respiratorias como por ejemplo la EPOC.

Varios estudios han valorado la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad en el asma encontrándose niveles elevados en sujetos asmáticos respecto a controles sanos, pero su asociación con el asma no está

clara⁶. Se han encontrado niveles elevados de PCR en asmáticos no alérgicos frente a los alérgicos⁷, en pacientes sin corticoides inhalados frente a los que lo tenían⁸ y en asmáticos obesos frente a obesos sin asma o asmáticos no obesos⁹. En un estudio de población se observó que los valores de FEV₁ eran más bajos y la hiperrespuesta bronquial más frecuente en pacientes con asma que tenían niveles más altos de PCR¹⁰.

Otros marcadores de inflamación sistémica como el Amiloide A sérico y el fibrinógeno se han asociado de manera significativa con asma¹¹. La determinación de citoquinas asociadas a reactantes de fase aguda en plasma es escasa en sujetos asmáticos describiéndose en ellos niveles elevados de IL-6, α -factor de necrosis tisular, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 y fibrinógeno¹².

Recientemente se ha destacado la asociación entre inflamación sistémica y asma al estudiar su heterogeneidad de acuerdo a patrones inflamatorios sanguíneos. Se han descrito 4 patrones inflamatorios y sus datos clínicos más relevantes que son de uso fácil en nuestra clínica diaria: primer patrón sin inflamación marcada (46%); segundo patrón con eosinófilos elevados, niveles de Ig E e hiperrespuesta bronquial muy altos, valores de FEV₁ más bajos que en los otros grupos, crisis de asma más frecuentes y síntomas más severos; tercer patrón con eosinófilos y neutrófilos séricos elevados, síntomas nocturnos más frecuentes, mayor edad y predominio en mujeres; y cuarto patrón con neutrófilos séricos elevados, más frecuente en fumadores, prick test negativos, más disnea y en un subgrupo de no fumadores, mayor expectoración¹³.

VÍAS DE PROPAGACIÓN SISTÉMICA

Las diferentes vías por las que una inflamación asmática podría dar lugar a una respuesta inflamatoria a distancia (extrapulmonar), las sugirió Togias¹ (figura 1) señalando que a partir de un estímulo inicial por ejemplo un alérgeno, se produciría una respuesta inflamatoria local con un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión en las vénulas postcapilares, lo que determinaría la activación de leucocitos circulantes que alcanzarían a otros tejidos (tejido 2). Además factores humorales derivados de la reacción original circulan en la sangre y pueden llegar también hasta el tejido 2. Las células presentadoras de antígenos (APCs) transportarían alérgenos a los órganos linfoides y se los presentaría a los linfocitos T, se activarían y entrarían en la circulación sanguínea pudiéndose dirigir al lugar original de la reacción (tejido 1), a la médula ósea o a otros territorios (tejido 2). Las células precursoras

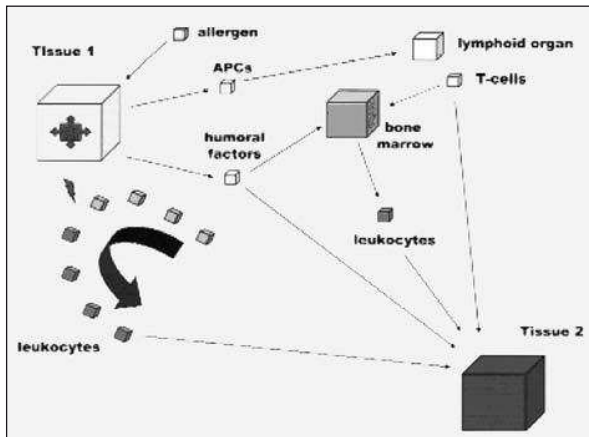


Figura 1. Representación de las posibles vías involucradas en el desarrollo de una inflamación a distancia tras una reacción alérgica localizada según Togias¹.

de los leucocitos existentes en la médula ósea, pueden activarse por la acción de los factores humorales o de las citoquinas liberadas a partir de los linfocitos, y comenzar a circular.

El sistema nervioso se considera otra vía importante para la propagación de las reacciones alérgicas¹. Los reflejos centrales permiten la comunicación entre diferentes partes del organismo y particularmente entre partes del aparato respiratorio. El rendimiento de estos reflejos podría aumentar en el seno de procesos inflamatorios. Como ejemplos de la implicación del sistema nervioso en las reacciones alérgicas se ha descrito el reflejo naso-nasal y el reflejo naso-bronquial. El primero se observó tras estimulación unilateral de la mucosa nasal al detectar una respuesta secretora contra lateral en sujetos con rinitis alérgica perenne o rinitis alérgica estacional en época sintomática y mínima en sujetos sanos o con rinitis estacional fuera de la época de síntomas¹⁴. El segundo se apreció al provocar una obstrucción bronquial tras estimulación nasal en sujetos con una inflamación persistente e importante de la misma¹⁵. Para explicar esta regulación al alza del sistema nervioso en la inflamación alérgica, se ha propuesto un aumento de la sensibilidad en las terminaciones nerviosas sensoriales del circuito o un aumento de las terminaciones nerviosas sensoriales inducidas por algunas citoquinas y neurotrofinas, por ejemplo los factores de crecimiento nervioso¹.

La médula ósea tiene un papel central en el proceso de propagación sistémica de la inflamación alérgica. Se ha demostrado la liberación de células precursoras a la circulación sanguínea en asmáticos tras provocarles con antígenos inhalados en varios estudios,

observándose elevación sérica de unidades formadoras de colonias de eosinófilos-basófilos y progenitores hematopoyéticos CD34¹⁶ y proponiéndose que estos progenitores pueden diferenciarse in situ y proporcionar un aporte continuo de células proinflamatorias y mediadores secretores que aumenten la respuesta inflamatoria¹⁷. Por otro lado se postula que la acción de células desarrolladas a partir de los progenitores de la médula ósea puedan ser los responsables de la cronicidad del síndrome asmático y parte del proceso de angiogénesis que en ella ocurre².

RELACIONES CON OTROS ÓRGANOS

La naturaleza sistémica de la alergia se evidencia al ver que un sujeto puede tener diferentes manifestaciones a lo largo de su vida, por ejemplo una persona sensibilizada a los ácaros del polvo de casa puede tener una dermatitis atópica en la infancia y rinitis o asma más tarde¹⁸. Considerar el asma como enfermedad sistémica nos conduce a valorar las relaciones con otros órganos respiratorios como la rinitis, o fuera del aparato respiratorio la dermatitis atópica, la enfermedad inflamatoria intestinal, las alteraciones del sueño o las enfermedades cardiovasculares.

La prevalencia de las comorbidades en los asmáticos varía bastante entre los estudios, probablemente porque no conocemos si las condiciones comórbidas están o no relacionadas directamente con el asma, ya que por lo general no son consideradas parte del espectro de la historia natural de la enfermedad¹⁹. Este espectro se reduce si lo circunscribimos al asma alérgico y si implicamos la presencia de un mecanismo de naturaleza sistémica. La búsqueda sistemática de las comorbidades y el tratamiento apropiado de las mismas deben formar parte del manejo del asma, particularmente de las formas más severas²⁰.

La RINITIS asociada al asma es el ejemplo más citado para ilustrar la naturaleza sistémica del asma. Muchos estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre ambas enfermedades¹. La rinitis es un factor de riesgo independiente para padecer asma en sujetos atópicos y no atópicos² y generalmente precede al inicio del asma sugiriéndose que sea una manifestación precoz de la vía aérea alérgica²³. Hasta un 50% de los pacientes con rinitis tienen asma y la rinitis ocurre en los asmáticos hasta un 80%⁴.

La relación entre la vía aérea superior y la vía aérea inferior se ha descrito como la hipótesis de la vía aérea integrada donde rinitis y asma son consideradas como manifestaciones de un proceso inflamatorio

común más que como patologías separadas⁵. Ambas enfermedades tienen un patrón inflamatorio similar compartiendo células, citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión.

Para explicar las interrelaciones entre nariz y bronquios se han propuesto varios mecanismos: reflejo nasobronquial, drenaje de mediadores inflamatorios y respuesta sistémica, siendo esta última la de mayor consistencia al comprobarse que tras provocación nasal y bronquial hay un aumento de niveles de IL-5 y eosinófilos circulantes en sujetos con rinitis alérgica comparado con aquellos que no la tienen^{26,27}.

La DERMATITIS ATÓPICA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que está frecuentemente asociada a alergia respiratoria y es muy frecuente en niños. Se ha propuesto como "puerta de entrada" de las subsiguientes enfermedades alérgicas. La dermatitis atópica y la sensibilización a aeroalérgenos y trofoalérgenos nos proporcionan un apoyo adicional para la propagación sistémica de las reacciones alérgicas localizadas. Se ha demostrado que tras la provocación vía inhalatoria con alérgenos de ácaros del polvo de casa en sujetos con dermatitis atópica previa y sensibilización a los ácaros provocó un empeoramiento de la dermatitis²⁸. Igualmente se ha visto en niños con dermatitis atópica que la ingesta de trofoalérgenos a los que estaban sensibilizados provocaban en la mayoría empeoramiento de sus lesiones cutáneas y en algunos de ellos síntomas respiratorios²⁹.

Los pacientes con ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, en particular los que tienen colitis ulcerosa, tienen más hiperrespuesta bronquial y asma que aquellos pacientes sin síntomas gastrointestinales³⁰. Ambas enfermedades comparten mecanismos inflamatorios comunes con reclutamiento de eosinófilos y participación de leucotrienos y se piensa que las alteraciones de la membrana intestinal se siguen de inflamación de la misma, pudiendo facilitar la sensibilización a alérgenos ambientales y aumentar así el riesgo³¹. El interés actual se centra en que la inflamación crónica de las estructuras intestinales pueden estar asociadas con estructuras relacionadas embriológicamente tales como las vías aéreas, sugiriéndose que el aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular induce una hiperpermeabilidad microvascular en las vías aéreas y podría explicar la característica hiperrespuesta bronquial que tienen estos pacientes³².

Las ALTERACIONES DEL SUEÑO no son infrecuentes en los asmáticos, alrededor de 2/3 se despiertan una vez a la semana por disnea y un 40% tienen

síntomas cada noche³³. El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño se considera un factor de riesgo independiente para exacerbaciones asmáticas. Diversos mecanismos se han sugerido para explicar el peor control del asma en estos pacientes, uno de ellos es la inflamación local y sistémica sugiriéndose que el estrés oxidativo inducido por la desaturación de oxígeno durante las apneas del sueño y la elevación de la IL-8 pueden contribuir a la inflamación bronquial y esta combinación de citoquinas puede realzar múltiples efectos proinflamatorios adicionales³⁴.

La OBESIDAD es un factor de riesgo independiente para asma y ambas enfermedades han aumentado su prevalencia en la pasada década, sugiriéndose que la obesidad puede representar un fenotipo distinto de asma e implicándose entre otros mecanismos, la inflamación sistémica con elevación de citoquinas circulantes tales como IL-6 y α -factor de necrosis tumoral³⁵.

El asma también se ha relacionado con ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES y factores de riesgo asociados tales como hipertensión arterial en adultos. Varias publicaciones han descrito que las mujeres asmáticas tenían más enfermedades cardiovasculares³⁶ y más riesgo de enfermedad coronaria³⁷, que las no asmáticas, pero otros estudios no han encontrado esta asociación³⁸. La inflamación crónica se ha sugerido como enlace entre asma y enfermedades cardiovasculares ya que juega un papel crucial en la patogénesis de la aterotrombosis. Se ha comunicado una reducción de episodios de infarto de miocardio en pacientes que fueron tratados con glucocorticoides inhalados al menos 1 año, sugiriendo sus autores que si la inflamación afecta a la circulación sistémica, el tratamiento antiinflamatorio podría reducir los riesgos de complicaciones cardiovasculares³⁹.

RESUMEN

El asma emerge como una manifestación respiratoria de inflamación sistémica. Numerosos mediadores dan prueba de su naturaleza sistémica. El torrente circulatorio y el sistema nervioso, con un papel primordial de la médula ósea, se consideran las vías por las que la inflamación asmática da lugar a la respuesta inflamatoria a distancia. Prueba de ello tenemos diferentes patologías respiratorias y no respiratorias. Considerar el asma desde esta perspectiva amplía las posibilidades de clarificar su patogenia y de investigar nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S8-14.
2. Voelkel NF and Spiegel S. Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma. *Immunol Cell Biol* 2009; 87: 601-5.
3. Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: From relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1269-75.
4. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahela T, Haughney J, Horne R et al. The Brussels Declaration; the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008; 32: 1433-42.
5. Perpiñá Tordera M. ¿Por qué miramos el asma a través del ojo de la cerradura? *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 433-8.
6. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection?. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 638-47.
7. Olafsdottir IS, Gislason T, Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Jögi R, Janson C. C reactive protein levels are increased in non-allergic but not allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005; 60:451-4.
8. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoaka H, Yamaguchi M et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:908-12.
9. Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, Goulding A, Grant AM, Williamson A et al. The association between obesity and asthma. Interactions between systemic and airways inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 469-75.
10. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892-6.
11. Jousilahti P, Sallomaa V, Hakala K, Rasi V, Batear E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 381-5.
12. Higashimoto Y, Yamagata Y, Taya S, Iwata T, Okada M, Ishiguchi T et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: similarities and differences. *Respirology* 2008; 13: 128-33.
13. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009; 64: 374-80.
14. Sanico AM, Philip G, Lai GK, Togias A. Hyperosmolar saline induces reflex nasal secretions, evincing neural hyperresponsiveness in allergic rhinitis. *J Appl Physiol* 1999; 86:1202-10.
15. Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983; 128:105-9.
16. Sehmi R, Howie K, Shutterland D, Schragge W, O'Byrne P, Denburg J. Increased levels of CD34+ hemopoietic progenitor cells in atopic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:645-54.
17. Radinger M, Lötvall J. Eosinophil progenitors in allergy and asthma – Do they matter?. *Pharmacol Ther* 2009; 121:174.
18. Pucci S, Incorvaia C. Allergy as an organ and systemic disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 153 Suppl 1: 1-2.
19. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Criceilli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011 (en prensa).
20. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33:897-906.
21. Braunstahl GJ. United airways concept. What does it teach us about systemic inflammation in airways disease?. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 652-4.
22. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
23. Braunstahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:142-8.
24. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58:691-706.
25. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergy rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm* 2004; 10:310-7.
26. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2051-7.
27. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 475-82.
28. Brinkman L, Aslander M, Raaijmakers J, Lammers JW, Koenderman L, Bruijnzeel-Koomen C. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergen inhalation challenge. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1043-51.
29. Sampson H. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81:635-45.

30. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:827-36.
31. Heyman M. Gut barrier dysfunction in food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:1279-85.
32. Kanazawa H, Yoshikawa J. A case-control study of bronchial asthma associated with ulcerative colitis: role of airway microvascular permeability. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1432-6.
33. Shutherland ER. Nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1179-86.
34. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: What are the links?. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:71-8.
35. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype?. *J Appl Physiol* 108: 729-34.
36. Dogra S, Arden CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007; 44:849-54.
37. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol* 2004; 33:743-8.
38. Enright PL, Ward BJ, Tracy RP, Lasser EC. Asthma and its association with cardiovascular disease in the elderly. The Cardiovascular Health Study Research Group. *J Asthma* 1996; 33:45-53.
39. Suissa S, Assimes T, Brassard P, Ernst P. Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115:377-81.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL ASMA BRONQUIAL

J. L. López-Campos.

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

lcampos@neumosur.net

A lo largo de los años, el avance del estudio de las broncopatías crónicas nos ha permitido establecer una agrupación de diversos síntomas y signos con los que hemos venido denominando las diversas enfermedades. De todas ellas, probablemente las de mayor relevancia por su frecuencia y la morbimortalidad que generan son el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Debido a que la expresión clínica de estas broncopatías crónicas es limitada en número, su diferenciación puede resultar en ocasiones difícil, ya que, aun siendo enfermedades muy distintas en su

patogenia y características clínicas, existen aspectos comunes entre ambas. En este sentido, en los últimos años se han incorporado a la literatura médica dos conceptos que bien pueden ampliarse a ambos procesos, como son el de fenotipos de la enfermedad² y su relación con otras comorbilidades³.

Al igual que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la relación entre asma y comorbilidades ha sido descrita en el asma bronquial y disponemos de datos sobre esta relación que han sido descritos en la anterior ponencia del Dr. Martín Villasclaras con una notable importancia en la enfermedad. De esta manera, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009⁴ establece que la presencia de comorbilidades debe ser evaluada a la hora de elegir el tratamiento farmacológico adecuado. Sin embargo, hasta el momento ninguna guía de práctica clínica ha establecido qué actitudes diagnósticas o terapéuticas deben establecerse en la práctica clínica para conseguir este objetivo. Durante la presente ponencia trataremos de responder a esta pregunta, revisando la literatura disponible con objeto de dar unas recomendaciones sobre la consideración de las comorbilidades en el tratamiento farmacológico del asma bronquial.

El primer abordaje, más sencillo y en el que no nos extenderemos mucho es el tratamiento de la rinitis como principal comorbilidad por su frecuencia. Parece claro que las vías aéreas superiores e inferiores están patogénicamente e inmunológicamente relacionadas. Sabemos que la rinitis alérgica concomitante conduce a un empeoramiento del asma y que duplica el riesgo de visitas a urgencias⁵. Por otro lado, si la rinitis se trata, hay cierta evidencia que indica que tanto las hospitalizaciones como las visitas a urgencias pueden disminuir⁶. Por tanto, el tratamiento del asma ha evolucionado para incluir el tratamiento de la rinitis. En este sentido, el tratamiento concomitante con antihistamínicos y antagonistas de los receptores de cisteinileucotrienos (antileucotrienos) mejora los síntomas de la rinitis más que cualquiera de esos tratamientos por sí solo⁷.

Una segunda aproximación es el tratamiento sistémico del asma bronquial. Actualmente, el tratamiento inhalado constituye la base del tratamiento farmacológico del asma. Sin embargo, a pesar de su demostrada eficacia, diversos problemas como la adecuada técnica inhalatoria o su impacto en la vía aérea más periférica pueden incidir en su eficacia⁸. En este sentido, disponemos de varias aproximaciones de tratamiento sistémico, entre las que figuran los antihistamínicos, los antileucotrienos, las metilxantinas y la terapia biológi-

ca. El papel de los antihistamínicos en las enfermedades mediadas por IgE está contrastado en diversos estudios clínicos. En el caso del asma bronquial, algunos autores sugieren que podría existir un papel en el uso de antihistamínicos de segunda o tercera generación para casos seleccionados, teniendo en cuenta que para conseguir este efecto las dosis empleadas deberían ser mucho mayores de las habituales⁹. Los antileucotrienos representan otra opción para el tratamiento del asma y sus manifestaciones sistémicas, incluyendo dermatológicas y síntomas relacionados con el sueño. Además, aportan protección contra las exacerbaciones del asma en adultos¹⁰. Las metilxantinas han sido nuevamente estudiadas recientemente en un estudio piloto asociadas con beclometasona concluyendo que en pacientes fumadores con asma bronquial se obtienen mejorías en función pulmonar y en síntomas al emplear dosis bajas de teofilinas asociadas con beclometasona¹¹. Finalmente la terapia biológica, representada principalmente por omalizumab ha demostrado beneficios clínicos muy relevantes¹². Recientemente mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 5, también ha demostrado disminuir las agudizaciones y mejorar la calidad de vida en pacientes con asma eosinofílica¹³. Otras moléculas como tralokinumab,¹⁴ mogamulizumab¹⁵, o efalizumab¹⁶ están también en estudios clínicos actualmente.

En tercer lugar, podemos considerar el tratamiento de diversas comorbilidades para mejorar el asma bronquial; principalmente, el reflujo gastroesofágico, el uso de estatinas, la afectación tiroidea o las enfermedades psiquiátricas. Es conocido que el reflujo gastroesofágico es común en pacientes con asma pero que frecuentemente causa escasos síntomas. Un reciente estudio analizó el efecto de esomeprazol en paciente con asma pobremente controlada sin clínica de reflujo gastroesofágico, observándose que este fármaco no mejoraba el control de la enfermedad¹⁷. Las estatinas también han sido evaluadas en un reciente estudio observacional con buenos efectos clínicos en términos de reducción de número de agudizaciones¹⁸. El hipertiroidismo ha sido descrito como causa de pobre control, pero aunque no se recomienda su determinación sistemática¹⁹, sí que puede ser útil incluir su estudio como parte de sujetos con síntomas sugestivos antes de atribuirlos a los broncodilatadores²⁰. Sobre la afectación psiquiátrica se ha descrito una asociación con el asma bronquial²¹, siendo especialmente prevalente la depresión. Sin embargo, parece que existe una escasa asociación entre el tratamiento de estas enfermedades psiquiátricas y el asma bronquial²².

Finalmente, deberíamos considerar el tratamiento de diversas comorbilidades que son frecuentes en asmáticos, principalmente otros cuadros atópicos. Algunos estudios indican que los antileucotrienos también pueden ser eficaces en el tratamiento de la dermatitis atópica²³ y la urticaria crónica idiopática²⁴. En este contexto, también se ha sugerido que omalizumab podría tener un papel en el tratamiento de estas lesiones cutáneas, con resultados contradictorios²⁵.

En resumen, el asma bronquial es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta al aparato respiratorio pero que con elevada frecuencia no se presenta de manera aislada. Debido a las implicaciones terapéuticas, es preciso tener en cuenta su asociación con otros cuadros clínicos a la hora de fijar un tratamiento farmacológico estableciendo una sistemática diagnóstica y terapéutica que tenga en cuenta toda esta comorbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janson C. Phenotypes of obstructive lung disease. *Clin Respir J* 2008; 2(Suppl 1): 88-91.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.
3. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. www.gemasma.com
4. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Léger D, Rugina M, Pribil C, El Hasnaoui A, Chanal I. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *ClinExpAllergy* 2005; 35(6): 728-32.
5. Crystal-Peters J, Nelsusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1): 57-62.
6. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(5): 917-22.
7. Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1269-75.
8. Gelfand EW. Role of histamine in the pathophysiology of asthma: immunomodulatory and anti-inflammatory activities of H1-receptor antagonists. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 9A): 2S-7S.
9. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Hahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting

- against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003; 327(7420): 891.
10. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1010-7.
 11. Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technol Assess* 2009; 13(Suppl 2): 31-9.
 12. 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(10): 973-84.
 13. Walsh GM. Tralokinumab, an anti-IL-13 mAb for the potential treatment of asthma and COPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11(11): 1305-12.
 14. Antoniu SA. Mogamulizumab, a humanized mAb against C-C chemokine receptor 4 for the potential treatment of T-cell lymphomas and asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12(6): 770-9.
 15. Gauvreau GM, Becker AB, Boulet LP, Chakir J, Fick RB, Greene WL, et al. The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 331-8.
 16. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360(15): 1487-99.
 17. Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Chou KT, Lin SJ, et al. Statin use in patients with asthma - a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest (en prensa)*.
 18. Jerez FR, Plaza V, Tárrega J, Casan P, Rodríguez J. Función tiroidea y asma de difícil control. *Arch Bronconeumol* 1998; 34(9): 429-32.
 19. Zacharisen MC, Fink JN. Hyperthyroidism complicating asthma treatment. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21(2): 71-4.
 20. Kuehn BM. Asthma linked to psychiatric disorders. *JAMA* 2008; 299(2): 158-60.
 21. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99(9): 1152-9.
 22. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): 89-93.
 23. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 484-8.
 24. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(12): 990-8.
 25. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29(5): 530-7.