

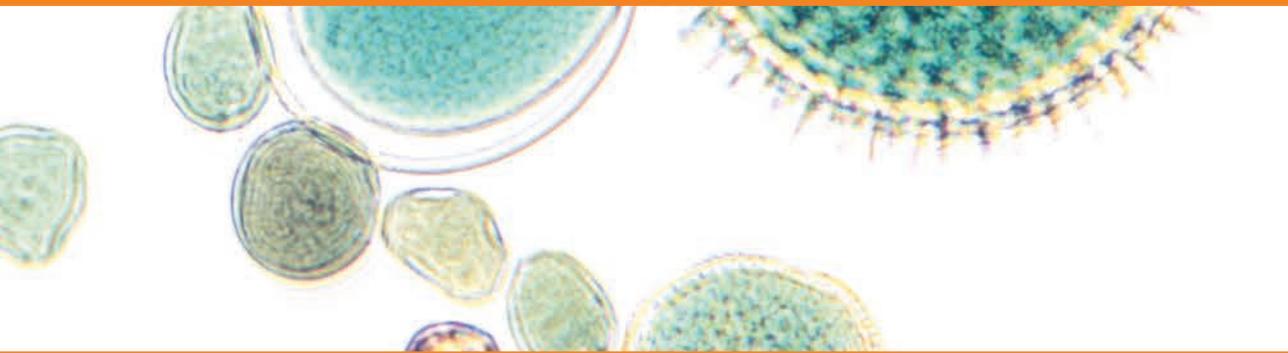
# Alergias respiratorias 2020

**Coordinadores:**

Dr. Enrique Martí  
Dr. Antonio Valero

**Autores:**

Dra. Belén de la Hoz  
Dra. Teresa Dordal  
Dr. Ernesto Enrique  
Dr. Joaquín Quiralte  
Dra. Carmen Vidal



La Seaic apoya actividades científicas  
de interés en Alergología



Patrocinado por:

**ESTEVE**  
más cerca

Título original:  
*Alergias respiratorias 2020*

Coordinadores:  
Dr. Enrique Martí. Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona  
Dr. Antonio Valero. Hospital Clínic. Barcelona

Autores:  
Dra. Belén de la Hoz. Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
Dra. Teresa Dordal. Servicio de Alergia. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona  
Dr. Ernesto Enrique. Sección de Alergia. Hospital General de Castellón  
Dr. Joaquín Quiralte. Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén  
Dra. Carmen Vidal. Servicio de Alergia. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela



Avda. dels Vents 9-13, esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
euromedice@euromedice.net  
www.euromedice.net

Edición patrocinada por ESTEVE

Depósito legal:

© Copyright 2012. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Alergias  
respiratorias  
**2020**





## ÍNDICE

Introducción general	<b>5</b>
Epidemiología	<b>7</b>
Dr. Enrique Martí. Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona	
Etiopatogenia	<b>15</b>
Dra. Belén de la Hoz. Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid	
Diagnóstico	<b>31</b>
Dra. Carmen Vidal. Servicio de Alergia. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela	
Tratamiento	<b>47</b>
Dr. Ernesto Enrique. Sección de Alergia. Hospital General de Castellón	
Investigación	<b>67</b>
Dr. Joaquín Quiralte. Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén	
Situaciones especiales	<b>77</b>
Dra. Teresa Dordal. Servicio de Alergia. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona	
La alergología como especialidad	<b>87</b>
Dr. Enrique Martí. Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona	
Dr. Antonio Valero. Hospital Clínic. Barcelona	
Bibliografía	<b>101</b>





## INTRODUCCIÓN GENERAL

La alergología es la especialidad médica que comprende el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la patología producida por reacciones adversas ante agentes generalmente ino cuos, producidas casi siempre por mecanismos inmunológicos, especialmente de hipersensibilidad. Por lo tanto, su campo de acción es muy amplio y abarca la patología localizada en un órgano o sistema (tracto respiratorio, piel, tracto digestivo, etc.) o generalizada. Dentro de la alergología el asma es una de las enfermedades más importantes por prevalencia, variedad de fenotipos y arsenal terapéutico en constante investigación.

En los últimos 10 años se ha avanzado mucho en el desarrollo y aplicación de estrategias terapéuticas. El alergólogo es capaz de dar soluciones a la patología alérgica respiratoria de la forma más eficaz. Además de la clásica inmunoterapia, la medicación de rescate y los corticoides inhalados, que son pilares fundamentales del tratamiento del asma, se ha desarrollado el primer anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina (anti-IgE), el omalizumab, para el asma grave.

El reto a 10 años de la evolución del conocimiento de las enfermedades alérgicas, y en particular del asma, es muy importante. Son enfermedades muy prevalentes y que están en aumento, son en su mayoría crónicas, afectan a la calidad de vida y consumen un importante número de recursos sanitarios y gastos indirectos a los pacientes. Es, por tanto, necesario avanzar en el conocimiento etiopatogénico, ya que en los casos en los que se puede establecer el alérgeno causal implicado la enfermedad es potencialmente curable.

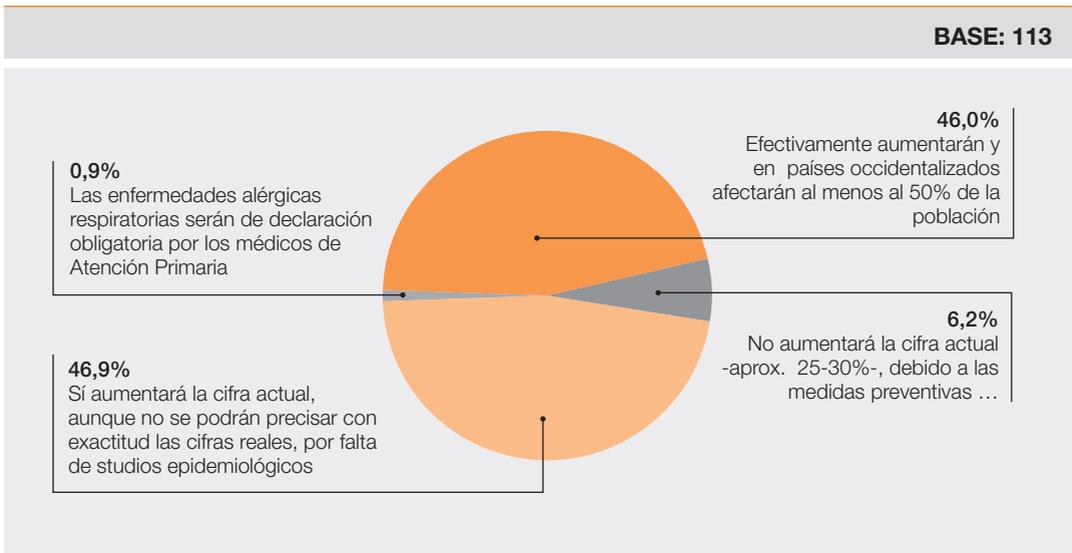




## EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Enrique Martí.  
Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona

La literatura científica comunica que las enfermedades alérgicas, en especial las respiratorias, aumentan su prevalencia conforme avanza el tiempo, de tal forma que en ciertos ambientes se denominan «la epidemia del siglo XXI». ¿Qué piensa al respecto?



Las enfermedades alérgicas representan un gran problema de salud pública en Europa y son la enfermedad más frecuente en niños. De manera global, se estima que las alergias afectan a 150 millones de europeos, una cifra con tendencia a aumentar. Más del 90% de los encuestados está de acuerdo en que la cifra actual de prevalencia aumentará, pero casi la mitad opina que las cifras reales no se podrán precisar por falta de estudios epidemiológicos.

En los países industrializados, si se tienen en cuenta las tendencias epidemiológicas, la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) predice que en menos de 15 años más de la mitad de la población europea sufrirá algún tipo de alergia. Parece poco probable que las medidas preventivas puedan estabilizar la cifra en el 25-30% actual.

Una proporción alta del aumento de las alergias se está produciendo en personas jóvenes, por lo que, cuando esta población joven llegue a la edad adulta, se espera que aumente aún más la carga de las enfermedades alérgicas.

Las alergias complejas que involucran polisensibilización y afectación de múltiples órganos van en aumento, con una alta morbilidad, que provoca a su vez una mayor demanda en los servicios de atención de la salud.

Se prevé que los problemas alérgicos seguirán creciendo conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumenten. Estos cambios ambientales afectarán a los recuentos de polen y a la presencia de insectos y de hongos asociados a las enfermedades alérgicas.

En junio de 2011, se presentó la «Declaración Europea sobre Inmunoterapia», un documento avalado por la Global Allergy and Asthma European Network of Excellence (GA<sup>2</sup>LEN) y la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Enfermedades Respiratorias y Alergia (FEA) y otras sociedades nacionales como la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), en el que se destaca la prevalencia alta de las enfermedades alérgicas y su coste. Asimismo, hace un llamamiento a los políticos europeos para que coordinen acciones y mejoren la salud pública e individual en la alergia, para que den prioridad a los fondos para la investigación y monitoricen los parámetros económicos de salud y macroeconómicos en la alergia, entre otros, iniciativas que deberían tener un impacto positivo en la salud y bienestar europea en la próxima década.

En este escenario, se encuadra el proyecto MeDALL (Mecanismos del Desarrollo de las ALLergias), surgido de la Red de Excelencia GA<sup>2</sup>LEN y que cuenta con la participación de 23 instituciones públicas y privadas europeas. Este proyecto europeo, de cuatro años de duración, puesto en marcha en 2011, tratará de generar nuevos conocimientos sobre el origen y los mecanismos de las enfermedades alérgicas por inmunoglobulina (Ig) E (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y la alergia a los alimentos, particularmente en niños), para entender qué factores ambientales influyen en el inicio de la alergia y cómo los cambios en ellos han provocado un aumento de esta epidemia. Los resultados del programa ayudarán a mejorar el diagnóstico precoz, las estrategias de prevención primaria y secundaria, así como a desarrollar nuevos tratamientos rentables para las enfermedades alérgicas.

**Existe un consenso generalizado, expresado por ejemplo en la guía ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma), en cuanto a considerar la rinitis alérgica y el asma alérgica como una única enfermedad. ¿Cómo cree que se tratarán, desde el punto de vista epidemiológico, ambos procesos en el futuro?**

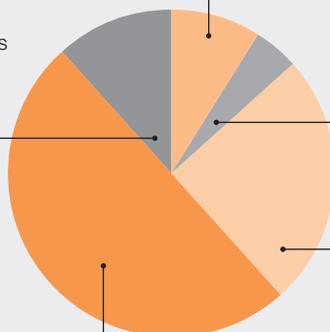
**BASE: 113**

**11,6%**

Ni la A.P. ni la especializada no alergológica estarán sensibilizadas ni habrán recibido formación, por lo que seguirán comunicándose por separado

**50,0%**

Dado el espacio asistencial compartido con otras especialidades, es muy poco probable que se considere como una única enfermedad



**8,9%**

No las englobarán en una sola afección, pues no siempre van unidas como una única enfermedad

**4,5%**

Seguirán comunicándose por separado ambas patologías, sin avances en ese apartado

**25,0%**

Quedarán claramente unidas como enfermedad alérgica de vías aéreas comunes



Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en la actualidad, entre un 10 y un 30% de la población general presenta rinitis alérgica, mientras que la prevalencia de asma se sitúa entre un 4 y un 11%, y un 80% de los casos de asma son de tipo alérgico. Además, el 70-80% de los pacientes asmáticos tiene algún tipo de rinitis y aproximadamente el 15-30% de los pacientes con rinitis alérgica tiene asma, según la guía ARIA<sup>1,2</sup>.

La rinitis y el asma presentan una epidemiología, una clínica y un mecanismo inflamatorio comunes e interrelacionados de la vía respiratoria alta y baja. En la inflamación crónica de la mucosa respiratoria de la rinitis y el asma participan las mismas células inflamatorias, los mismos mediadores y los mismos desencadenantes. Según estudios recientes, la rinitis es un factor que predispone al desarrollo ulterior de asma.

El estudio RINAIR<sup>3</sup>, realizado con el objetivo de determinar la prevalencia y características de la rinitis en los pacientes asmáticos en España, ha mostrado la estrecha relación entre la rinitis y el asma, y cómo el tratamiento de la rinitis mejora la función pulmonar de los pacientes asmáticos. Este estudio puso de relieve que un 71% de los asmáticos atendidos en las consultas de neumología tiene rinitis y que estos pacientes son más jóvenes y presentan un asma más leve que los asmáticos sin rinitis.

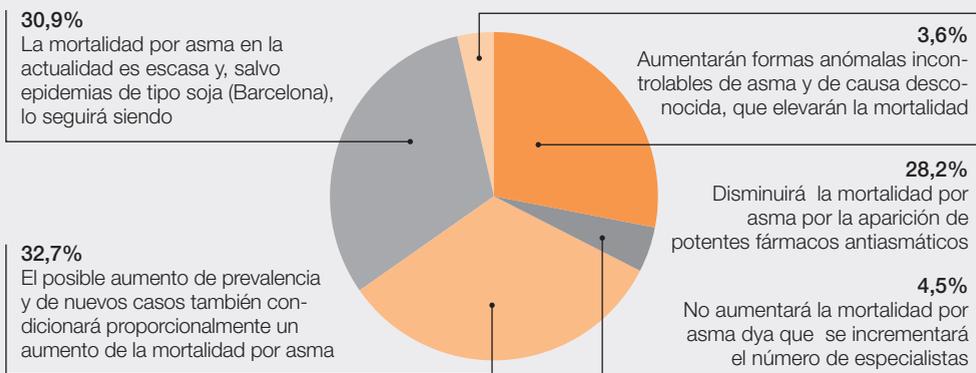
A pesar de que las nuevas guías ARIA remarcan la necesidad del tratamiento integral de la vía respiratoria y de averiguar de forma sistemática en todos los asmáticos si además presentan rinitis, existe la percepción de que en las consultas de neumología se presta poca atención a la comorbilidad con rinitis, su tratamiento y su influencia sobre el asma.

Dado el espacio asistencial compartido con otras especialidades, el 50% de los médicos encuestados cree que es muy poco probable que en un futuro la rinitis y el asma se consideren una única enfermedad, mientras que el 25% opina que quedarán completamente unidas como una enfermedad alérgica de las vías aéreas comunes.

**Hoy en día, según datos estadísticos, no parece que se incluya al asma como principal causa aguda de mortalidad, y no parece que existan marcadores predictores de grupos de riesgo. ¿Piensa que en los próximos 10 años habrá cambios significativos al respecto?**

Según datos de la Iniciativa Global del Asma (GINA)<sup>4</sup> actualizados en 2011, 300 millones de personas sufren asma en el mundo, una enfermedad que afecta notablemente a la calidad de vida de estos individuos y de sus familias, y que además genera un impacto negativo en el bienestar socioeconómico de la sociedad. Aunque se han publicado cientos de artículos sobre la prevalencia del asma en poblaciones muy diferentes, la falta de una definición precisa y universalmente aceptada de la enfermedad complica enormemente la realización de comparaciones entre las prevalencias comunicadas en distintas partes del mundo. A pesar de ello, parece que la prevalencia global oscila entre el 1 y el 18% y que existen grandes diferencias entre regiones. La prevalencia se ha reducido en los países occidentales y ha aumentado en regiones donde antes era baja, como África, América Latina y algunas partes de Asia. La prevalencia, sin embargo, no se correlaciona bien con la mortalidad, ya que de las 250.000 muertes que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se producen cada año a causa del asma, más del 80% se sitúa en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Según el *Libro blanco de la alergia* de la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés), debido al escaso esfuerzo que se realiza para ofrecer servicios de atención a los pacientes que sufren de alergias, a menudo éstos buscan

**BASE: 113**



Ns/Nc: 2,7%

tratamientos alternativos, diagnósticos complementarios y remedios caseros para sus síntomas, no basados en la evidencia científica.

Sobre la tendencia en los próximos años, no existe acuerdo. Mientras que aproximadamente un tercio de los profesionales preguntados opina que la mortalidad por asma aumentará en los próximos años (sobre todo por el incremento de la prevalencia, pero también por una mayor presencia de casos incontrolables o de causa desconocida), una proporción algo menor opina que la mortalidad disminuirá gracias al desarrollo de fármacos más eficaces. Un 30% no prevé cambios, excepto si se producen situaciones especiales.

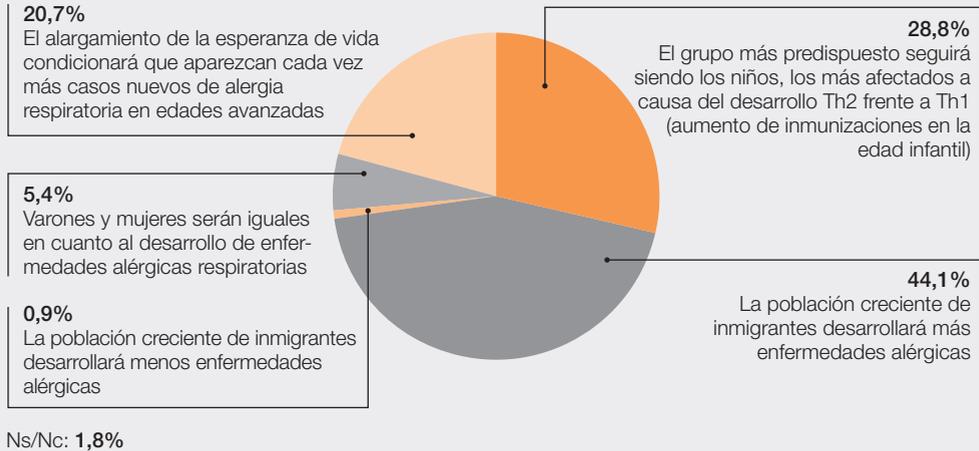
Sin embargo, según los resultados de una encuesta realizada entre 1.300 pacientes con asma grave por la FEA, 1,5 millones de europeos con asma grave viven con miedo continuo a morir a causa de un ataque asmático. Casi un tercio de los pacientes encuestados afirma que el asma les impide salir de vacaciones, el 38% añade que la enfermedad no le deja salir con sus amigos como desearía, casi la mitad da importancia al hecho de no poder tener mascotas ni visitar a amigos que las tengan y el 70% afirma no poder realizar ejercicio físico.

**Las diferencias cuantitativas y cualitativas en la población que vive en España son un hecho claramente constatado en los últimos años. En la próxima década, ¿habrá diferencias entre grupos, unos con más alergia que otros (por ejemplo, la población inmigrante)?**

Las enfermedades alérgicas están influidas por factores genéticos que determinan la susceptibilidad de un individuo, así como por la exposición a factores ambientales. Además, está ampliamente documentado que el estilo de vida, la dieta, el padecimiento de infecciones o la contaminación ambiental influyen en el desarrollo de enfermedades alérgicas, lo que explica las diferencias notables en la prevalencia de enfermedades alérgicas según las distintas regiones del mundo<sup>5</sup>.



**BASE: 113**



En los últimos 10 años, España ha contemplado un aumento notable del fenómeno de la inmigración. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, desde 1998 el colectivo de extranjeros ha crecido en España en un 650% y a finales de 2008 suponía un 12% de la población empadronada en España. La población inmigrante constituye un grupo heterogéneo por su diferente origen, cultura, dieta, hábitos o situación socioeconómica.

Algunos datos indican que las enfermedades alérgicas son las enfermedades crónicas más prevalentes en la población inmigrante, alrededor del 10,2%<sup>6</sup>. El inmigrante se expone a nuevos alérgenos y factores ambientales diferentes a los de sus países de origen, lo que permite valorar la influencia del ambiente en el desarrollo de enfermedades alérgicas. De hecho, se sabe que la tasa de alérgicos en la población inmigrante en países desarrollados es mayor que la observada entre la misma población residente en sus países de origen<sup>7</sup>, aunque genéticamente ambas poblaciones serían similares.

Los datos de un estudio multicéntrico español<sup>8</sup> muestran diferencias significativas en el tiempo de evolución y los perfiles de sensibilización entre pacientes españoles e inmigrantes extranjeros con alergia respiratoria. El estudio encuentra que el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas es significativamente menor en el grupo de los pacientes extranjeros, particularmente en los hispanos, lo que corrobora la tendencia ya marcada en estudios previos. Asimismo, destaca la mayor incidencia de la sensibilización a las profilinas en la población española, unas proteínas estructurales de las plantas que actúan como panalérgenos y que son una de las principales responsables de la cosensibilización entre pólenes y alimentos. Además, los pacientes inmigrantes en este estudio presentan un peor nivel de control de la enfermedad, lo que podría relacionarse con factores culturales y económicos.

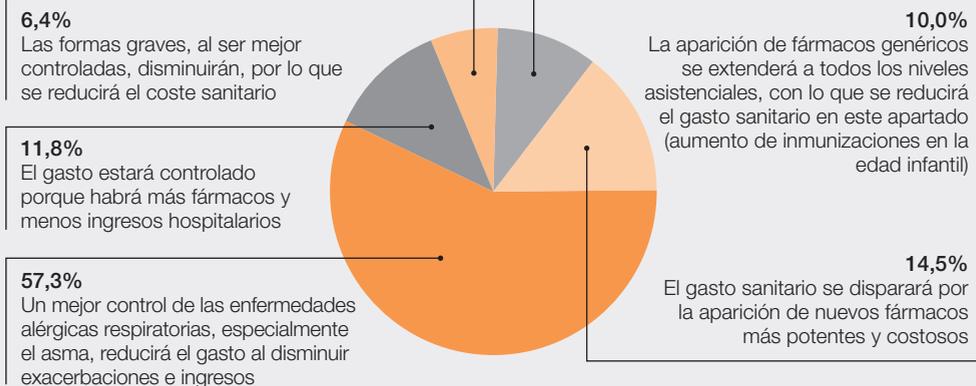
Todos estos datos parecen sugerir, y así lo cree casi la mitad de los encuestados, que la mayor presencia de inmigrantes en la población española determinará un aumento de las enfermedades alérgicas en los próximos años.

Sin embargo, un 28% de los encuestados piensa que el grupo más predispuesto a las alergias seguirá siendo el de los niños. En el mundo industrializado, se estima que entre el 10 y el 25% de todos los niños tienen alguna forma de problema alérgico, lo que significaría que, en España, hay aproximadamente entre 815.000 y 2.000.000 de niños afectados por alguna enfermedad alérgica<sup>9</sup>. Las causas de este incremento no son del todo claras y las diferentes hipótesis que se han propuesto para explicar esta situación están relacionadas con cambios en el estilo de vida y factores medioambientales que interactúan con el sistema inmune en etapas tempranas de la vida. La teoría de la higiene, una de las más aceptadas, postula que, después del nacimiento, el patrón inicial de respuesta de tipo *helper* (Th) 2 se desplaza hacia un patrón Th1 al madurar éste bajo el estímulo de infecciones repetidas, sintomáticas y asintomáticas, pero la menor exposición del niño a agentes infecciosos y, en consecuencia, la menor estimulación del sistema inmune por antígenos microbianos que inducen una respuesta tipo Th1 produciría un desequilibrio a favor de una respuesta Th2, asociada a los procesos alérgicos<sup>10</sup>.

Finalmente, también se ha sugerido que la prolongación de la esperanza de vida condicionará la aparición de nuevos casos de alergia respiratoria en personas de edad avanzada, idea con la que están de acuerdo un 20% de los encuestados. Según un estudio reciente<sup>11</sup>, el asma en los ancianos está subdiagnosticada y subtratada y, aunque la presentación a una edad avanzada a menudo tiene consecuencias clínicas y fisiológicas similares a las observadas en los pacientes más jóvenes, las enfermedades comórbidas y los efectos psicosociales del envejecimiento podrían afectar al diagnóstico, la presentación clínica y la atención del asma en esta población.

### Desde un punto de vista farmacoeconómico, ¿cuál piensa usted que será el impacto de las enfermedades alérgicas respiratorias en la próxima década?

BASE: 113



Ns/Nc: 1,8%



El coste del tratamiento de las enfermedades alérgicas para los sistemas sanitarios de salud europeos es sustancial y creciente en correspondencia con el aumento de la prevalencia. No se dispone de cifras exactas del coste de las diversas enfermedades alérgicas, pero la EAACI estima que el coste global en Europa es de unos 100 billones de euros anuales.

Aunque las enfermedades alérgicas no son una causa importante de mortalidad y no requieren tratamientos caros a corto plazo, sí implican un consumo continuado de recursos durante un tiempo prolongado de tiempo, ya que pueden afectar a la vida de quienes las sufren durante décadas.

A la hora de evaluar los costes socioeconómicos de las enfermedades alérgicas, es importante tener en cuenta tanto los costes directos de hospitalización, las visitas al médico y los tratamientos, como los costes indirectos de los días de trabajo y educación perdidos, la modificación de entornos y la provisión de cuidados.

A pesar de que, desde un punto de vista farmacoeconómico, el crecimiento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas haría previsible un incremento de los costes, la mayoría de los encuestados son optimistas y consideran que un mejor control de las enfermedades alérgicas respiratorias, sobre todo del asma, reducirá el coste, al disminuir las exacerbaciones y los ingresos hospitalarios, y que el mayor uso de fármacos genéricos en todos los niveles asistenciales reducirá el gasto sanitario derivado de estas enfermedades. En este sentido, un estudio publicado recientemente<sup>12</sup> (cuyo objetivo era determinar los cambios en la morbilidad, la función pulmonar y la calidad de vida, y establecer el impacto, en términos económicos, de una cohorte de pacientes con asma entre 1994 y 2004) ha demostrado que la evolución de la morbilidad y de la calidad de vida de los pacientes con asma en este período ha sido muy favorable y que dicha mejora se traduce en una reducción importante de los costes económicos ocasionados por la enfermedad. En general, los resultados son concordantes con los observados en otros estudios internacionales de diseño similar, como el Finnish Asthma Programme, en el que, tras la implementación de un ambicioso programa de alcance nacional, se comprobó a los 10 años de su aplicación (1993-2003) una significativa y considerable reducción de la morbimortalidad (en especial de las exacerbaciones graves, las hospitalizaciones y las muertes) y de los costes totales<sup>13</sup>.

En el estudio español, la media del coste total por paciente y año registrada en 2004 supuso un descenso del 35% respecto a la media de 1994. Este dato era superponible al observado en la experiencia finlandesa, que logró un descenso del 36% de los costes totales. El coste medio total en el estudio español fue de 1.464,4 euros, una cifra similar a los 1.533 euros del estudio AsmaCost, realizado también en España.

La reducción de los costes totales observada en el estudio de Serra<sup>12</sup> provino tanto de los costes directos como de los indirectos. En los costes directos, aunque se evidenció un incremento del gasto farmacológico y de las visitas al médico de atención primaria en 2004 respecto a 1994, el descenso en los otros costes directos (sobre todo los relacionados con hospitalización y visitas a urgencias y al médico especialista) conllevó una reducción significativa del global de los costes directos. Asimismo, el descenso de los días de absentismo laboral permitió reducir a algo más de la mitad los costes indirectos.





## ETIOPATOGENIA

Dra. Belén de la Hoz.  
Servicio de Alergia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

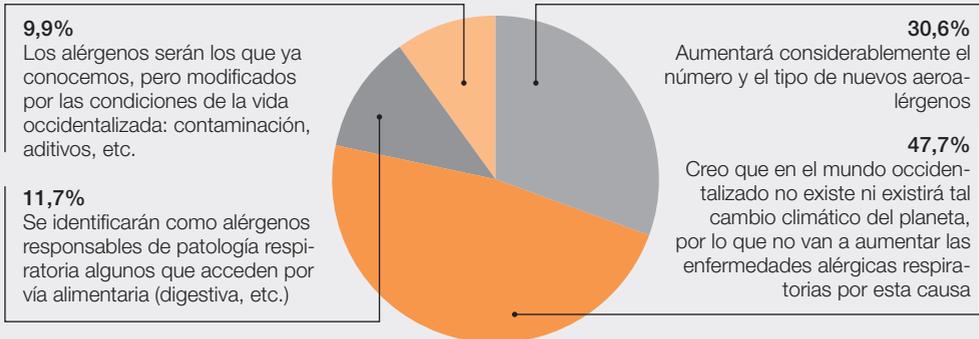
El asma es una enfermedad inflamatoria de etiología muy compleja y heterogénea. La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma. El proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque pueden existir ciertas diferencias entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad (GINA).

Los hallazgos más característicos del asma se describen en el plano patológico, que se resumen en una infiltración celular inflamatoria persistente, y en el plano fisiológico se caracteriza por una hiperreactividad bronquial. El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células *natural killer*. Las células estructurales de la vía aérea desempeñan un papel fundamental en la patogenia no sólo como diana, sino también como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía respiratoria. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas.

La alergia se considera un factor etiológico en el 80% de los casos de asma. Los factores ambientales pueden predisponer al desarrollo de asma, como la exposición al humo del tabaco, la polución ambiental y las infecciones víricas, pero se han descrito otros factores protectores como la exposición a microorganismos derivados de ambientes domésticos de granjas y el número de hermanos en el domicilio, situaciones que enlazan de forma directa con la hipótesis de la higiene.

**En los últimos años hemos visto aparecer paulatinamente como causa de la alergia respiratoria nuevos alérgenos. ¿Cuál piensa que será la tendencia en los próximos 10 años?**

**BASE: 113**



Ns/Nc: 1,8%

En los últimos años, se ha producido un aumento notable del número de agentes capaces de provocar patología alérgica, y un 30% de los encuestados opina que esta tendencia seguirá en el futuro. Las características ambientales, la fauna y la flora local, así como las peculiaridades culturales y el tipo de dieta, confieren a cada región sus propias particularidades en el campo de la alergia. Sin embargo, estas características sufren modificaciones con el tiempo y por ello es posible detectar de forma continua nuevas relaciones entre los estilos de vida, las exposiciones ambientales, el desarrollo temporal del sistema inmune y la genética (tabla 1).

**Tabla 1.** Factores que influyen el desarrollo y expresión del asma

**Factores del huésped**

- Genéticos
  - Genes predisponentes a atopia
  - Genes predisponentes a hiperreactividad bronquial
- Obesidad
- Sexo

**Factores ambientales**

- Alérgenos
  - Interiores: polvo doméstico, pelo de animales, cucarachas, hongos, mohos, levaduras
- Infecciones (predominantemente víricas)
- Sensibilizadores del tabaco
- Contaminación
- Dieta

Paralelamente, y así lo reconoce la mitad de los expertos consultados, se han producido avances importantes en el conocimiento de los alérgenos y de los mecanismos implicados en las respuestas alérgicas, así como en la aerobiología clásica, la cuantificación inmunoquímica de aeroalérgenos, el establecimiento de niveles de exposición antigénica que sensibilizan o los que inducen síntomas en personas alérgicas y, por último, una mejora en las técnicas de control ambiental encaminadas a controlar y reducir la exposición a alérgenos<sup>14</sup>.

El desarrollo tecnológico en la investigación ha sido clave en la identificación, caracterización y purificación de muchos alérgenos, y ha mejorado claramente las posibilidades de estudiar a los pacientes y de tratarlos con eficacia<sup>15</sup>.

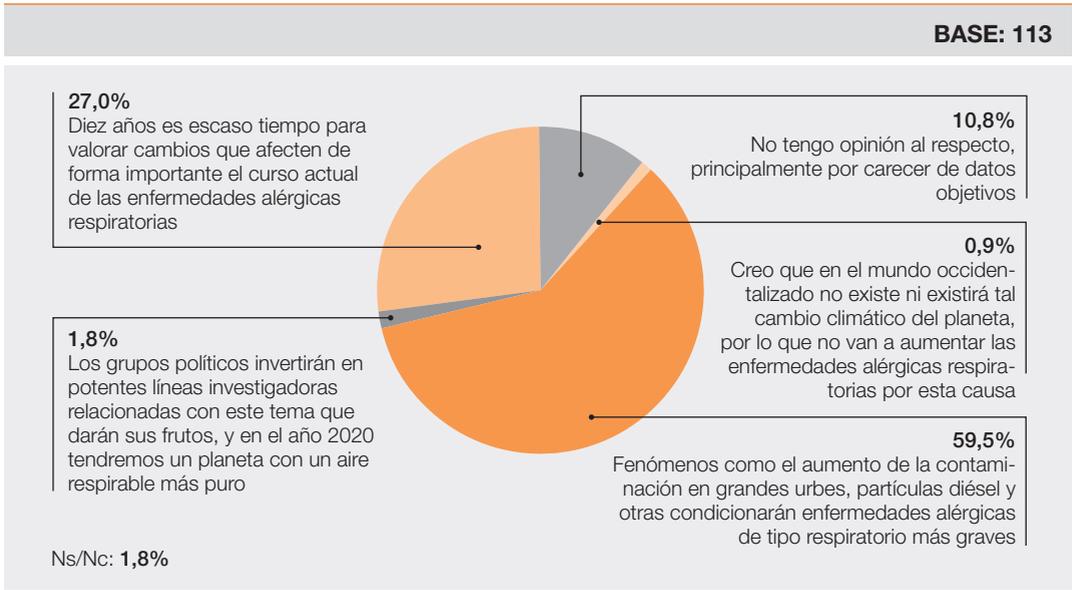
Así, por ejemplo, el diagnóstico molecular en la patología alérgica permite revelar si la sensibilización es primaria o se debe a reactividad cruzada con proteínas que presentan estructuras proteínicas similares. Asimismo, los avances y progresos alcanzados en el campo de los alérgenos recombinantes han permitido desarrollar un nuevo concepto en el diagnóstico de la alergia, el denominado diagnóstico molecular, que se basa en la posibilidad actual de identificar los componentes moleculares de los alérgenos, que son los responsables de la enfermedad, y frente a los que se sensibiliza el paciente.



Hace ya más de 30 años que se purificaron los primeros alérgenos y se relacionaron directamente como causantes de sensibilización. A partir de ese momento la descripción de la estructura proteica o la función biológica de los diversos alérgenos se ha incrementado exponencialmente y, en la actualidad, se han caracterizado cientos de alérgenos de todas las fuentes alergénicas posibles<sup>16,17</sup>.

Sin embargo, es posible que los alérgenos ya conocidos y caracterizados sufran modificaciones por las condiciones de la vida de los países occidentales, como la contaminación y el uso de aditivos en los alimentos, lo que supondrá un nuevo reto para la alergología.

**El principio del nuevo siglo nos ha relanzado una teoría, la del cambio climático, donde diferentes expertos no llegan a ponerse de acuerdo en numerosos puntos. ¿Piensa usted que fenómenos como la cada vez más creciente contaminación ambiental, el calentamiento global o cualquier otro acontecimiento ligado a ellos van a tener impacto en el desarrollo de más enfermedades alérgicas (con las respiratorias al frente)?**



La temperatura de la Tierra está aumentando, como lo demuestra el ascenso del nivel del mar, el derretimiento de los glaciares, el calentamiento de los océanos y la disminución de la cubierta de nieve en el hemisferio norte. El cambio climático, junto con la exposición a contaminantes del aire, puede tener consecuencias adversas potencialmente graves, especialmente para la salud humana en las regiones urbanas y contaminadas. Los cambios en el clima tales como tormentas eléctricas durante las estaciones de polen pueden inducir la hidratación de granos de polen y su fragmentación, así como facilitar la generación de aerosoles atmosféricos biológicos que transportan alérgenos. Como consecuencia de ello, se pueden observar exacerbaciones de asma en los pacientes polínicos.

La WAO prevé que los problemas alérgicos seguirán creciendo conforme la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente aumenten, y coinciden en ello el 60% de los encuestados, aunque un 27% más cauto señala que diez años es poco tiempo para valorar cambios que afecten de forma importante el curso actual de las enfermedades alérgicas respiratorias.

Aunque existen pocos estudios científicos sobre la relación entre las enfermedades alérgicas y la contaminación, varios estudios epidemiológicos han encontrado que la exposición a contaminantes del aire y a emisiones del tráfico rodado se asocia al riesgo de desarrollar rinitis alérgica y asma<sup>18</sup>, así como a las exacerbaciones del asma, incluidos el aumento del uso de tratamiento para el asma, las infecciones respiratorias agudas y los ingresos hospitalarios por síntomas respiratorios. La contaminación también exacerba la clínica de rinoconjuntivitis.

Los seis contaminantes más peligrosos para la salud respiratoria son: el dióxido de nitrógeno, el ozono, las partículas suspendidas, el dióxido de azufre, el monóxido de carbono y el plomo, todos ellos relacionados con el desarrollo industrial. Están producidos por la quema de combustibles fósiles como el petróleo o el carbón y la fundición de minerales ricos en sulfatos.

Cuando aumenta la contaminación ambiental, los niños y adultos con asma tienen más síntomas (tos, disnea, sibilancias...), se eleva el uso de medicación de rescate y sufren más agudizaciones, que se traducen en pérdidas de días de colegio y de trabajo. En este sentido, el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) España-Fase III, sobre síntomas de asma en niños y adolescentes, señala que la concentración media anual de dióxido de azufre se asociaba de forma significativa a un incremento del número de individuos que padecía asma grave y reciente, rinitis y rinoconjuntivitis, muestra diferencias importantes en la distribución geográfica del asma y atribuye esta desigual distribución al nivel de contaminantes del aire.

La contaminación producida por las partículas de diésel potencia el efecto sensibilizante de los pólenes, ya que actúan como coadyuvantes de la respuesta inmunológica y además aumentan la respuesta alérgica, lo que da lugar a una mayor sintomatología alérgica respiratoria en los pacientes. Las partículas de la combustión de los motores diésel incrementan la inflamación de las vías respiratorias y permitirían la aparición de enfermedades virales y bacterianas, como consecuencia de la reducción en la respuesta inmunitaria.

El cambio climático también se asocia con un aumento de las alergias, sobre todo las de tipo respiratorio. Según la SEPAR, los factores relacionados con el cambio climático que pueden influir de manera más clara en las enfermedades alérgicas respiratorias son las alteraciones en la calidad del aire debido al nivel de contaminación, con la presencia de ozono y partículas finas en suspensión; las tormentas, que favorecen la liberación de hongos u esporas, así como el aumento de la presencia de alérgenos con el consecuente aumento de alergias y asma y las altas temperaturas, que afectan al calendario polínico de las plantas, ya que avanzan o alargan el período de polinización.

**El asma se define, por consenso, como un proceso caracterizado por una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente. ¿Cree usted que en los próximos 10 años se mantendrá la definición actual de asma?**



En los últimos años se ha venido desarrollando el concepto del asma como enfermedad sistémica. El asma atópico tiene una importante comorbilidad al asociarse a otras enfermedades alérgicas que aparecen simultánea o secuencialmente, como la dermatitis atópica, la rinitis, la sinusitis, la alergia a alimentos y la esofagitis eosinofílica. Otras entidades con las que con bastante frecuencia se asocia el asma son la sinusitis, el reflujo gastroesofágico y la apnea del sueño.

Algunos autores consideran la enfermedad alérgica respiratoria como un espectro continuo de manifestaciones clínicas, de modo que algunos pacientes presentan síntomas nasales exclusivamente, mientras que otros presentan síntomas nasales, pero también cierta inflamación de las vías aéreas inferiores e hiperreactividad bronquial, por lo que la manifestación clínica resultante es asma y rinitis.

La respuesta inmunoalérgica que experimenta la mucosa respiratoria es idéntica en las vías aéreas superiores e inferiores, y se aprecia inicialmente una reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos de clase IgE, específica para el alérgeno que desencadena la liberación de mediadores preformados por mastocitos. A esta reacción le sigue un reclutamiento de linfocitos colaboradores CD4 que, a través de la secreción de citocinas, favorecen la quimiotaxis y activación de eosinófilos y la síntesis de IgE, de modo que se perpetúa la respuesta al alérgeno. Estas alteraciones también se han evidenciado, aunque en menor grado, en las muestras de biopsia bronquial y esputo inducido de individuos con rinitis alérgica, y a la inversa, en asmáticos sin síntomas nasales se aprecia infiltrado eosinofílico de la mucosa nasal.

Esta comunicación e interacción de mucosas a distancia se hace por vía circulatoria a través de citocinas, células inmunes, quimiocinas y moléculas de adhesión. Estos componentes son producidos localmente, por vía circulatoria alcanzan la médula ósea vecina y estimulan la producción de células. Dichas células son reclutadas y dirigidas hacia la puerta de entrada y llevadas a otras mucosas previamente sensibilizadas distantes de la puerta de entrada.

Probablemente como consecuencia de la cronificación de la inflamación en la pared bronquial, se originan cambios de la arquitectura de la vía aérea, irreversibles en su mayoría: descamación epitelial, fibrosis subepitelial, proliferación de fibroblastos y aumento de la masa de músculo liso. Este fenómeno, al que se denomina remodelado de la vía aérea, se puede observar incluso en los casos más leves de asma, pero también en los individuos con rinitis aislada, que presentan depósitos de colágeno bajo la membrana basal. Una de las consecuencias del remodelado es la hiperreactividad bronquial o el aumento de la sensibilidad frente a estímulos broncoconstrictores, que además de ser una de las características centrales del asma, se aprecia en un elevado número de individuos con rinitis alérgica, sobre todo si ésta es causada por alérgenos perennes.

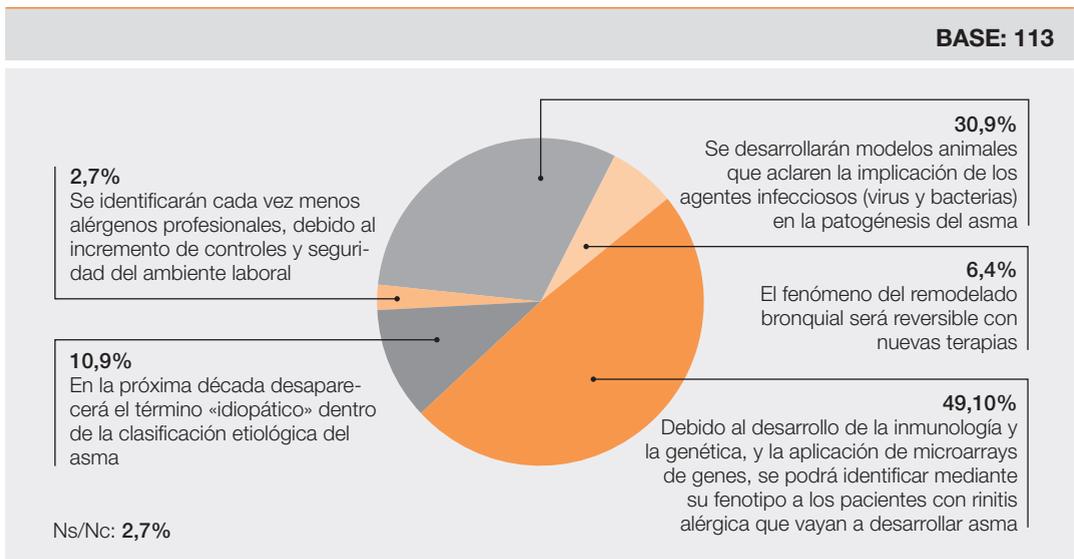
Por otra parte, la respuesta inmunológica al alérgeno se desarrolla en la vía aérea, pero también en otros órganos como la piel o la sangre periférica, y algunos individuos con rinitis o asma muestran también hiperreactividad colinérgica en otros órganos como la piel o el intestino. Todo ello sugiere que la rinitis y el asma son las manifestaciones respiratorias de una enfermedad sistémica caracterizada por la respuesta inmunológica anómala frente al alérgeno<sup>19</sup>.

Un 40% de los profesionales encuestados opina que estos hallazgos irán ganando terreno en los próximos años, hasta modificar la definición de asma, que se entenderá como la expresión clínica de un órgano diana implicado en una enfermedad sistémica inmunológica. Por el contrario, un 25% cree que los avances en el conocimiento de la función pulmonar y de las alteraciones estructurales anatomopatológicas harán que adquiera mayor relieve el componente anatómico de la obstrucción bronquial, mientras que un 18% opina que las células implicadas en la inflamación bronquial seguirán teniendo un papel fundamental para explicar el asma.

De hecho, el asma ha sido definida clásicamente como una enfermedad pulmonar caracterizada por la obstrucción reversible de la vía aérea, con inflamación e hiperreactividad. La obstrucción de la vía aérea en el asma se debe a la combinación de varios factores, que incluyen el espasmo del músculo liso de la vía, el edema de la mucosa, el aumento de la secreción de moco, la infiltración celular de las paredes de la vía aérea (sobre todo por eosinófilos y linfocitos) y la lesión y descamación del epitelio respiratorio.

Las guías de práctica clínica sobre el asma universalmente aceptadas como la GINA o la GEMA refuerzan el carácter inflamatorio y la diatésis inmunológica del asma, que se define como la inflamación crónica de la vía aérea (bronquios), en la que desempeñan un papel destacado algunas células y mediadores (linfocitos Th2, eosinófilos, mastocitos). Este proceso se asocia a una hiperrespuesta de los bronquios, que produce episodios de sibilancias, disnea (fatiga o ahogos), opresión torácica y tos, particularmente por la noche o de madrugada. Estos síntomas a menudo son reversibles de forma espontánea o con tratamiento.

### Respecto a la patogénesis del asma, ¿cuál cree que es la hipótesis más probable?



La hipótesis de la «vía aérea única» sostiene que la rinitis y el asma son los polos opuestos de una única enfermedad, cuya base es el proceso inflamatorio crónico de la vía aérea, que puede ser mantenido y amplificado por mecanismos interconectados. La relación que tienen la rinitis alérgica y el asma ha quedado ampliamente demostrada: casi un 80% de los pacientes asmáticos tiene algún tipo de rinitis y aproximadamente el 15-30% de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma, según la guía ARIA. Ello sugiere también que la rinitis y el asma alérgicas tienen un origen etiopatogénico común, con una importante relevancia de la genética.

Un estudio reciente ha documentado la superposición entre asma y comorbilidad nasal y ha confirmado la estrecha relación entre asma y rinitis. La rinitis alérgica, la rinitis crónica y la rinosinusitis crónica se



asociaron con diferentes patrones de factores de riesgo y expresión de síntomas de asma, lo que sugiere que los diferentes patrones de afectación nasal podrían reflejar diferentes fenotipos de asma<sup>20</sup>.

Los factores genéticos, principalmente la atopia y los antecedentes de asma en los padres, son componentes clave en el desarrollo del asma. El asma y la atopia son alteraciones relacionadas que muy probablemente engloban a numerosos genes que interactúan entre sí y con el ambiente.

Para esclarecer el origen de la susceptibilidad genética se requiere la identificación de genes específicos que confieran susceptibilidad al asma o fenotipos asociados. Una amplia gama de estudios, desde los de asociación epidemiológica y en gemelos hasta los análisis moleculares, pasando por los experimentos de clonación de alto rendimiento y de expresión génica por *microarray*, han examinado la contribución de la genética al asma. La genética del asma utiliza técnicas de mapa genético para localizar los loci génicos relacionados con el asma, de modo que se han identificado ya algunos genes y regiones cromosómicas asociados con el asma<sup>21</sup>.

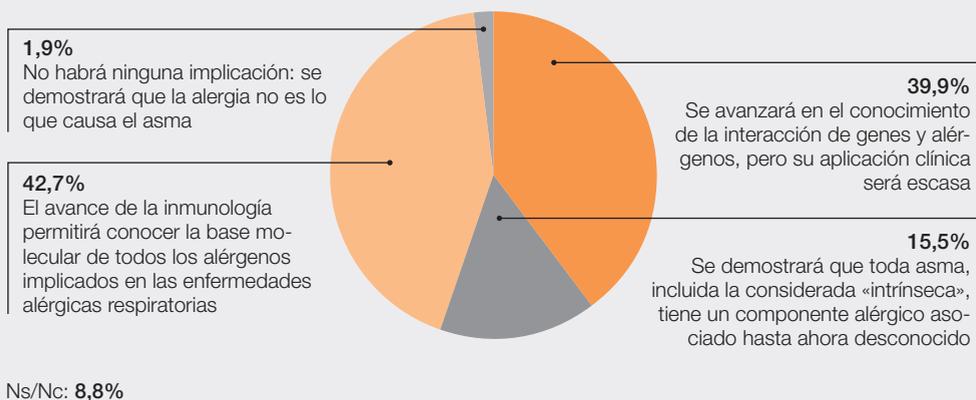
Ante este panorama, la mitad de los profesionales encuestados considera que el desarrollo de la inmunología y la genética, y la aplicación de *microarrays* de genes probablemente permitirán en el futuro identificar mediante su fenotipo a pacientes con rinitis alérgica que vayan a desarrollar asma. La identificación precisa de genes asociados a la atopia permitirá la detección precoz de niños de riesgo, así como la instauración de medidas preventivas concretas, y el conocimiento de los mecanismos que regulan la expresión de los genes asociados a la atopia permitirá el descubrimiento de agentes terapéuticos específicos que prevengan la expresión de las diferentes citocinas.

Pero aparte del papel indiscutible de la genética en el desarrollo del asma, se especula también con el papel que desempeñan las infecciones respiratorias en el asma y la atopia, aunque por el momento sigue siendo un tema controvertido. Por una parte, parece bastante demostrada la responsabilidad de las infecciones como agentes causales de exacerbaciones agudas de sibilancias en niños con asma establecido, sobre todo en relación con los rinovirus y otros agentes víricos. En este sentido, los estudios prospectivos han demostrado que hasta un 85% de estas exacerbaciones en niños y cerca de la mitad en adultos se deben a infecciones víricas y se ha observado que, con frecuencia, las exacerbaciones del asma tienen lugar 3-5 días después de que un individuo contraiga una infección vírica de las vías respiratorias superiores<sup>22</sup>. Sin embargo, cuando se analiza esta relación a más largo plazo y se valora la posibilidad de que las infecciones pudieran originar cambios inmunológicos que favorecieran respuestas atópicas ulteriores y de asma en individuos no asmáticos, las evidencias no son tan claras. Y, por otra parte, existen numerosos datos que sugieren que las infecciones en etapas precoces de la vida podrían proteger del desarrollo posterior de asma. Así pues, el desarrollo de modelos animales que aclaren la implicación de los agentes infecciosos en la patogénesis del asma es una opción bien valorada por el 30% de los profesionales preguntados, que ven en esta línea de trabajo un camino para avanzar en el conocimiento de la enfermedad.

### **Sobre la implicación de los alérgenos en la etiología del asma en los próximos diez años, ¿cuál será la situación más posible?**

Los alérgenos son las sustancias causantes de las enfermedades alérgicas. Pueden ser de origen muy diverso, por ejemplo, ácaros, pólenes, esporas de hongos, epitelio de animales domésticos, alimentos, bacterias, látex y fármacos. Muchas de las moléculas causantes de estos síntomas alérgicos son proteínas que están bien caracterizadas y de algunas se conoce la secuencia parcial o total de sus aminoácidos (estructura primaria).

**BASE: 113**



El hecho de que el reconocimiento de los alérgenos por parte de los pacientes no sea homogéneo y que el origen de la alergia no resida en el defecto de un solo gen complica aún más su estudio. Por estas razones, el 42% de los encuestados opina que la biología molecular seguirá implantando en la alergología moderna para dar respuesta a muchas de las preguntas y problemas que se nos plantean en el campo de la investigación, tanto clínica como básica.

El proceso de caracterización de un alérgeno comprende varias etapas que van desde confirmar su alergenicidad hasta definir su estructura y función, con el fin de explorar las posibilidades de eliminar la respuesta IgE que induce o modificar la ya existente. Los enfoques y las técnicas empleadas pueden variar, pero todas se sustentan en el desarrollo de la inmunología, la bioquímica y la biología molecular.

Aunque la caracterización de los alérgenos más relevantes ha permitido mejorar el manejo clínico y ha contribuido a esclarecer los mecanismos básicos de las reacciones alérgicas, parece justificado aspirar a la disección molecular de estos alérgenos, para establecer las bases estructurales de su alergenicidad y reactividad cruzada. Los ensayos en curso se centran en la identificación de moléculas alérgicas individualizadas, que han de contribuir a plantear diagnósticos más exactos y a tratar mejor estas enfermedades.

El desarrollo de las técnicas de biología molecular y biotecnología ha permitido la producción de un gran número de alérgenos recombinantes, así como la obtención de anticuerpos monoclonales. El uso de alérgenos recombinantes ha sido de gran ayuda en el estudio de los mecanismos implicados en la alergia, ya que ha permitido trabajar con moléculas puras y homogéneas. Esto ha hecho posible una serie de estudios complejos, como, por ejemplo, la caracterización estructural de los alérgenos, el estudio de epítopos, la resolución de su estructura tridimensional, las interacciones con inmunoglobulinas, etc.<sup>14</sup>.

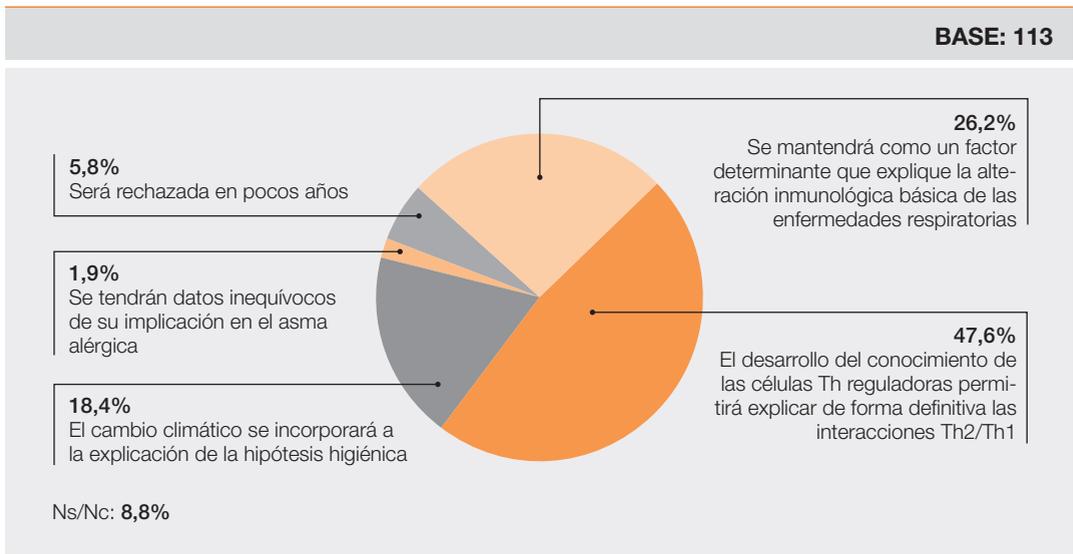
La interacción entre alérgenos y genes también parece ser importante en el proceso de manifestación del asma. La magnitud de la respuesta a un alérgeno viene determinada por varios factores, entre los que destacan, además de la vía de exposición y la dosis, el componente genético por parte del huésped



y la propia antigenicidad del alérgeno, que depende, entre otros, de su tamaño, su configuración espacial y sus grupos químicos.

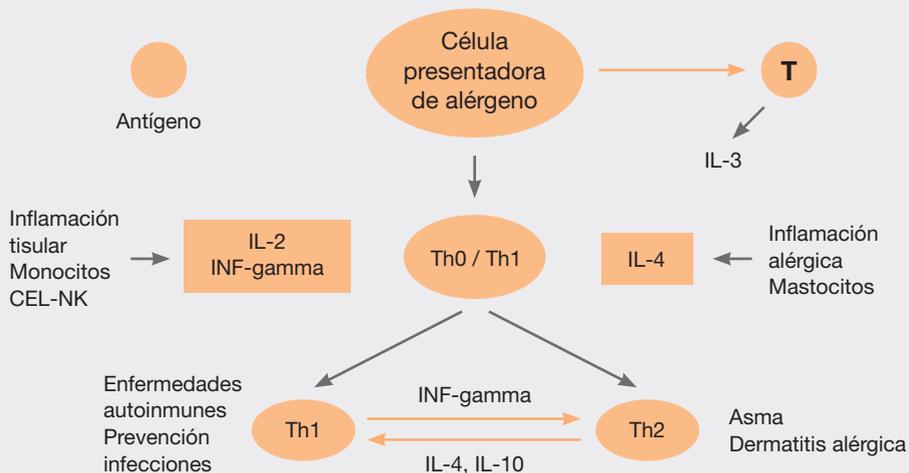
Sin embargo, aunque es previsible que en los próximos años se avance en el conocimiento de la interacción entre genes y alérgenos, son muchos los profesionales que opinan que por el momento su aplicación clínica será escasa.

### ¿Cómo cree que evolucionará la teoría de la higiene?



La teoría de la higiene, formulada por Strachan en 1989, postula que el incremento de enfermedades alérgicas está relacionado con una disminución de la exposición a gérmenes y que el contacto repetido con microorganismos y parásitos durante la infancia podría tener un efecto beneficioso en el desarrollo inmunológico del niño. La alergia sería, por lo tanto, el precio que se habría de pagar por la reducción de la morbilidad, particularmente en los niños, lograda al eliminar infecciones como el sarampión, la hepatitis A o la tuberculosis. Según esta teoría, la reducción temprana de la exposición a agentes biológicos vivos de circulación habitual en las poblaciones, sumada al adecuado control del macro y microsaneamiento ambiental, tiene un impacto en el sistema inmune y genera un desequilibrio en la respuesta inmune de tipo Th1 y Th2, favorable a esta última vía. Esta modificación en el patrón de respuesta inmunológica sería permanente en el tiempo, en la medida en que las causas que la explican persistan en el medio ambiente. La participación del desequilibrio Th1/Th2 con predominio del perfil de citocinas Th2 en un paciente con asma alérgica ha sido ampliamente estudiada. Los linfocitos T colaboradores se distinguen por las citocinas que liberan: las células Th1 producen predominantemente interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), mientras que las células Th2 producen interleucina (IL) 4 e IL-5. En individuos sanos es muy importante la homeostasia entre Th1 y Th2. Un cambio en la población Th por Th1 tiene tendencia a disminuir la producción de células Th2, mientras que un aumento de las células Th2 suprime la producción de las Th1 (figura 1)<sup>22</sup>.

**Figura 1.** Respuestas de los linfocitos T colaboradores en respuestas a los alérgenos



CEL-NK: células *natural killer*; IL: interleucina; INF: interferón.

Aunque la teoría de la higiene no responde a todas las preguntas abiertas y es aún objeto de debate, ya que no explica de forma rotunda el aumento de la frecuencia de las enfermedades alérgicas y el asma en nuestro medio, ha contribuido a que la investigación actual gire en torno a conceptos relativos al papel de la exposición a microorganismos diversos, incluidos comensales, el grado y la variedad de la exposición medioambiental, la interacción con factores genéticos individuales y la relación con las respuestas inmunitarias<sup>23</sup>. En los próximos años, según el 26% de los encuestados, lo previsible es que esta teoría se mantenga como factor determinante para explicar la alteración inmunológica básica de las enfermedades respiratorias, aunque para el 47% de los expertos consultados el desarrollo del conocimiento de las células Th reguladoras probablemente permita explicar de forma definitiva las interacciones Th2/Th1.

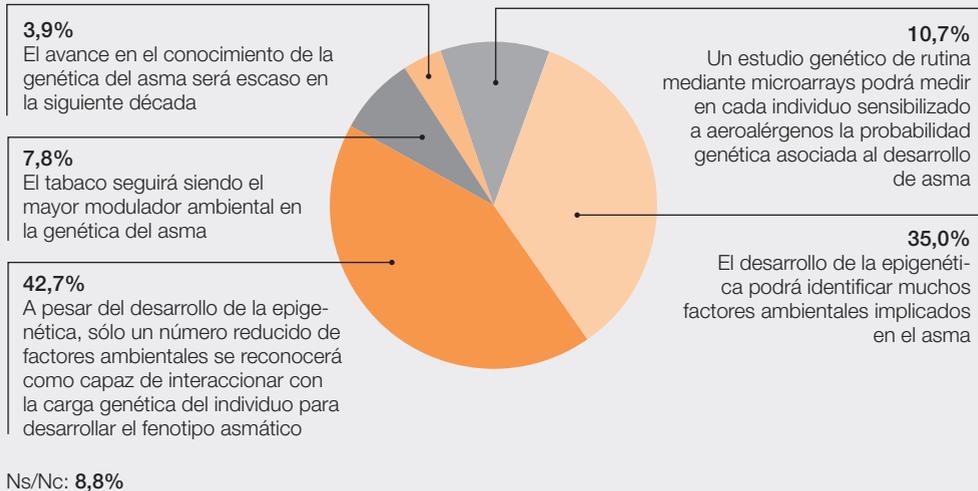
### ¿Cree que los conocimientos en la genética del asma experimentarán avances sustanciales en los próximos años?

El asma es una enfermedad poligénica, es decir, no depende de un único gen, sino de varios genes. En la actualidad, el asma se entiende como una enfermedad en la que los factores genéticos interactúan con los ambientales para dar lugar a un fenotipo determinado. Generalmente, en los pacientes con múltiples mutaciones que predisponen a padecer asma, es necesaria una menor exposición a los factores ambientales para desarrollar los síntomas que en aquellos portadores de pocas mutaciones<sup>24</sup>.

En la patogénesis del asma, se ha propuesto la participación tanto de genes como de factores ambientales y se ha sugerido que los mecanismos epigenéticos pueden mediar parte del efecto de los



**BASE: 113**



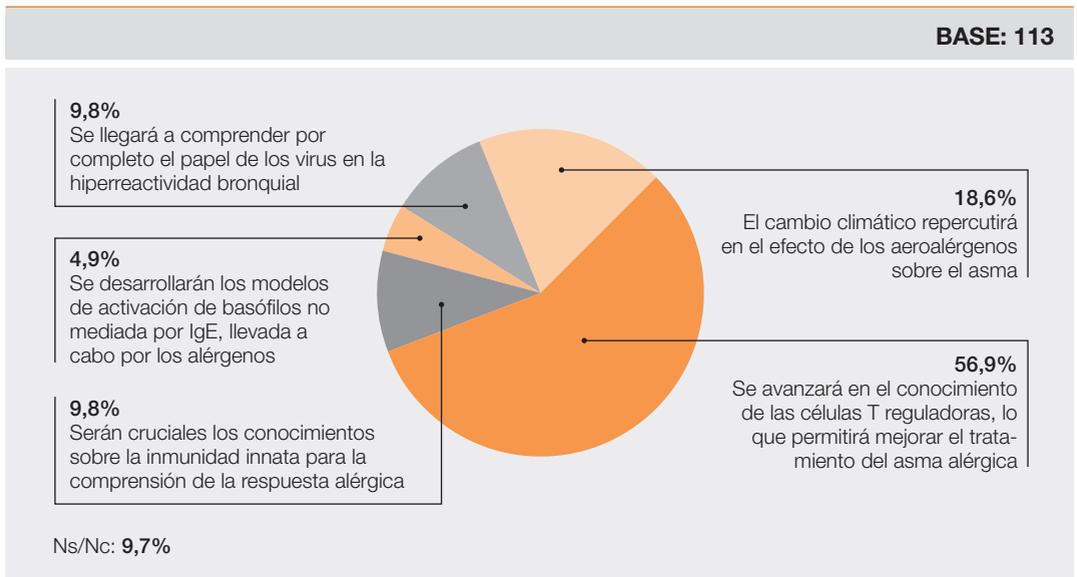
factores ambientales en el comienzo y la evolución de la enfermedad. Parece obvio, y así lo ve el 35% de los encuestados, que el desarrollo de la epigenética permitirá identificar nuevos agentes ambientales involucrados en el desarrollo del asma, pero el 42% de los profesionales creen que no serán muchos los factores ambientales que se reconocerán como capaces de interactuar con la carga genética del individuo para desarrollar el fenotipo asmático.

La epigenética describe los cambios en la expresión génica, que no implican cambios en las secuencias del ADN, pero que son heredables y pueden estar modulados o inducidos por factores ambientales. Consisten en modificaciones químicas que incluyen la metilación del ADN, la acetilación, la metilación o fosforilación de las histonas, entre otros. Estos cambios hacen que un gen se exprese o no y son los responsables, por ejemplo, del aumento en la actividad de las acetilasas de histonas y de la expresión de las enzimas acetiladoras; la disminución de las enzimas desacetiladoras en los pulmones de individuos asmáticos; el aumento de la expresión del factor nuclear  $\kappa$ B durante el proceso inflamatorio alérgico; cambios en la metilación/desmetilación del ADN durante la diferenciación de los linfocitos y la estimulación/supresión de genes como los de la IL-4 y el IFN- $\gamma$ , respectivamente. El humo del cigarrillo, las infecciones bacterianas y virales, la dieta materna y la contaminación ambiental son otros factores que desencadenan procesos epigenéticos como la acetilación de histonas, la inducción de citocinas inflamatorias, la inactivación de las desacetilasas de histonas, la polarización de la respuesta inmune hacia el tipo Th2 y una mayor producción de IgE y citocinas de este perfil<sup>25</sup>.

La epigenética es el posible nexo de unión entre la genética y el ambiente, y puede explicar cómo influyen los factores ambientales sobre nuestros genes, y aclarar así por qué no hay una concordancia del 100% en la presencia de asma en gemelos monocigóticos o por qué influye de manera distinta la herencia de un rasgo por vía materna o paterna o por qué unas personas presentan el asma más tarde que otras, así como la influencia de la higiene, la dieta, la contaminación o las infecciones en el desarrollo del asma.

Lo más interesante de la epigenética es que estos cambios en la expresión del ADN, aunque son hereditarios y se mantienen estables, también son potencialmente reversibles, lo que supone un reto para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento y prevención de las enfermedades<sup>24</sup>.

**Respecto al papel del sistema inmune en la patogénesis del asma, ¿cuál será la situación más probable?**



Los avances en biología celular y molecular, inmunología y tecnología para la investigación han proporcionado importantes avances en la comprensión del papel de las respuestas inmunitarias adaptativas en el asma, así como de la participación del sistema inmunitario innato y la remodelación de las vías respiratorias<sup>23</sup>. Uno de los campos en que, según el 56% de los encuestados, los avances serán significativos en los próximos años es en el conocimiento de las células T reguladoras (Treg), una subpoblación especializada de linfocitos T que actúa suprimiendo la activación del sistema inmunitario, y mantiene así la homeostasis de este sistema y favorece la tolerancia hacia autoantígenos.

El evento inicial responsable del desarrollo de enfermedades alérgicas es la generación de células Th CD4+ alérgeno-específicas. Una vez generadas, las células efectoras Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y median varias funciones reguladoras y efectoras. Esas citocinas inducen la producción de IgE alérgeno-específica por células B, desarrollo y reclutamiento de eosinófilos, producción de moco y contracción del músculo liso. Las células Th1 podrían también contribuir en la fase efectora de las enfermedades alérgicas o disminuir la inflamación alérgica, según el modelo de enfermedad específico y del estadio de la inflamación. Un nuevo subtipo de células T con función inmunosupresora y perfiles de citocinas distintas a Th1 y Th2 es el denominado células T reguladoras-supresoras.

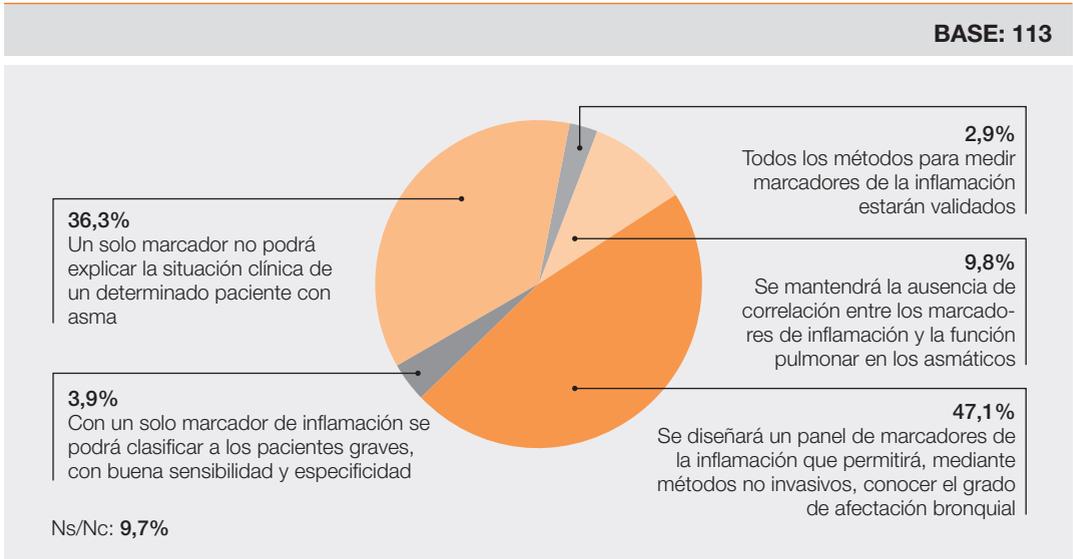


Las células Treg son células con capacidad de suprimir la respuesta inmune. Existen dos grandes grupos de células Treg, las Treg CD 25 + alto, Foxp3 + y las células Treg productoras de IL-10. Existen fuertes evidencias de una función deficiente de estos grupos de células en pacientes con enfermedad alérgica. Las células Treg pueden suprimir la inflamación de la vía aérea y la hiperreactividad bronquial en modelos animales de enfermedad respiratoria alérgica<sup>26</sup>, son capaces de inhibir el desarrollo de respuesta alérgica Th2 y tienen un papel importante en la inmunoterapia alérgico-específica<sup>27</sup>.

Menos se ha estudiado la inmunidad innata (natural o inespecífica), que carece de especificidad y de memoria, y constituye la primera línea de defensa del organismo, a pesar de que la activación del sistema inmunitario innato constituye un paso crucial para el desarrollo de la inmunidad adquirida específica contra antígenos<sup>28</sup>. Aunque hoy día se dispone de conocimientos avanzados sobre los mecanismos de captación, procesamiento y presentación de antígeno a las células T a nivel celular y molecular, las razones primarias por las que se produce la sensibilización alérgica frente a antígenos medioambientales que deberían tolerarse continúan siendo desconocidas. Los mecanismos y funciones de la vertiente innata del sistema inmunitario son un tema de interés creciente en la actualidad y probablemente en los próximos años se produzcan avances interesantes que permitirán comprender mejor la respuesta alérgica.

Todos estos hallazgos tendrán, previsiblemente, implicaciones clínicas, algunas de las cuales ya se vislumbran en el horizonte.

### ¿Qué papel desempeñarán los marcadores de la inflamación en el asma?



En los últimos veinte años, la inflamación crónica de la vía respiratoria ha pasado a ser considerada la característica principal del asma, determinada por la presencia de células inflamatorias y la liberación de mediadores de la inflamación. La inflamación bronquial del asma causaría directa o indirectamente la aparición de

todas las manifestaciones típicas de la enfermedad (síntomas, broncoconstricción e hiperrespuesta), las exacerbaciones e incluso las alteraciones estructurales que sufren las vías aéreas de los pacientes asmáticos<sup>29</sup>.

Los síntomas y el estudio funcional respiratorio son los parámetros que se han utilizado tradicionalmente para monitorizar la gravedad y adecuar el tratamiento. Sin embargo, la utilización de mediciones objetivas de hiperreactividad bronquial tanto frente a alérgenos (específica) como frente a sustancias broncoconstrictoras (inespecífica) y la medición del grado de inflamación de la vía respiratoria se podría asociar con un mejor abordaje terapéutico.

La instauración y modificación del tratamiento antiinflamatorio se basa habitualmente en la frecuencia de los síntomas y la gravedad de las crisis comunicadas por el paciente o los padres, en caso de asma en el niño pequeño. No obstante, la relación entre el grado de inflamación bronquial y la frecuencia de síntomas clínicos, grado de control o gravedad del asma es en muchos casos débil o ausente y, de la misma manera, las pruebas de función pulmonar se correlacionan muy débilmente con el grado de inflamación de la vía respiratoria. Esta falta de correlación implica que las decisiones terapéuticas, en ocasiones, puedan ser inapropiadas.

Por esta razón, los marcadores de la inflamación en el asma pueden ayudar en el pronóstico, diagnóstico y monitorización de la enfermedad respiratoria. Algunos mediadores de la inflamación determinados en muestras de óxido nítrico exhalado (ONe), condensado del aire exhalado o esputo inducido se han propuesto como marcadores de la inflamación asmática:

- El ONe. El ONe es el marcador de la inflamación más estudiado entre los gases exhalados. Aunque se identificó inicialmente como contaminante ambiental, el óxido nítrico (ON) es un importante mediador inflamatorio con un amplio espectro de acción. Aunque la determinación del ONe requiere un equipo relativamente costoso, no es una prueba en absoluto invasiva, no existe riesgo de broncoconstricción para el paciente y el resultado es inmediato. Sin embargo, cuando se compara su capacidad de respuesta a los corticoides con el recuento simple de eosinófilos en el esputo inducido, parece ser un marcador menos sensible.
- Esputo inducido. El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales a través del esputo inducido puede ser de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con tos crónica, asma o limitación crónica al flujo aéreo.
- Condensado de aire exhalado. Otro enfoque para analizar los mediadores de la inflamación en el asma es la medición de mediadores no volátiles en el condensado del aire espirado, un proceso no invasivo y que no está influido por el calibre de las vías aéreas. En el condensado se encuentran moléculas y sustancias derivadas de la cavidad oral, de la orofaringe, del árbol traqueobronquial y de los alvéolos. Dado que hay una buena correlación entre los valores de dióxido de carbono y oxígeno en el líquido condensado y en el aire espirado, es posible que las partículas de aerosol espiradas en la respiración reflejen la composición del líquido de recubrimiento extracelular broncoalveolar<sup>30</sup>.

Mediante este procedimiento, en pacientes asmáticos se han encontrado concentraciones elevadas de peróxido de hidrógeno, prostanoïdes (isoprostanos y leucotrienos), productos de la peroxidación lipídica y nitritos y nitratos.



La medición de mediadores en el condensado del aire espirado es un procedimiento muy bien tolerado, incluso por pacientes con obstrucción grave de la vía aérea, y puede realizarse en niños. Una vez que se superen los problemas iniciales de estandarización en su recolección y la posible contaminación orofaríngea, el estudio de mediadores de la inflamación en el condensado del aire exhalado puede ser una tercera opción. El análisis de los marcadores séricos de inflamación bronquial también constituye un procedimiento de gran utilidad en la población pediátrica de gran interés, ya que en este tramo de la vida en particular en los más pequeños hay mayor dificultad para realizar otras pruebas. En sangre periférica puede efectuarse sin problemas un recuento de eosinófilos y puede valorarse el nivel de proteína catiónica de eosinófilos (PCE) y de peroxidasa eosinofílica (PE) por radioinmunoensa, así como la proteína X del eosinófilo (PXE) y proteína básica (PBE). La determinación urinaria de PCE también es factible<sup>31</sup>.

- La PCE. La PCE es una proteína con un gran número de funciones biológicas, producida y secretada por los eosinófilos ante la presencia de numerosos estímulos, aunque puede acumularse tanto en los eosinófilos como en los neutrófilos; puede ser medida tanto en suero como en plasma. Numerosos artículos publicados han correlacionado los niveles de la PCE con estados alérgicos y determinadas enfermedades asociadas a procesos inflamatorios, y han mostrado que la PCE proporciona información sobre los procesos que ocurren. La medición de la PCE puede ser utilizada como herramienta en la clínica para predecir el comportamiento de los granulocitos eosinofílicos en enfermedades inflamatorias y alérgicas, especialmente en el asma<sup>32</sup>.
- La PE por radioinmunoensayo. La PE es una proteína catiónica con propiedades tóxicas para el epitelio respiratorio y otras células en presencia de compuestos halogenados. Los efectos inducidos por las peroxidases son mediados por dos mecanismos: el daño oxidante, por un lado, y la halogenación de biomoléculas, por otro.

Se ha propuesto que el estudio de las concentraciones séricas de PCE, en suero, y de PXE, en suero y orina, podría tener utilidad en el asma infantil. Sin embargo, los estudios de estos marcadores tienen el inconveniente de ser caros y técnicamente dificultosos y de no estar suficientemente validada su utilidad como pruebas para el diagnóstico y manejo del asma.

Parece confirmado que el número de eosinófilos en sangre y las concentraciones de PCE, PE y PXE son mayores en asmáticos que en individuos sanos, aunque existe superposición de valores que limitaría su utilidad. Tampoco parece que estas diferencias en estos marcadores sirvan para discriminar el asma alérgica de la no alérgica<sup>33</sup>.

Los expertos parecen coincidir en que un solo marcador no podrá explicar la situación clínica de un determinado paciente con asma, por lo que es previsible que en el futuro se diseñe un panel de marcadores de la inflamación que permitirá, mediante métodos no invasivos, conocer el grado de afectación bronquial.



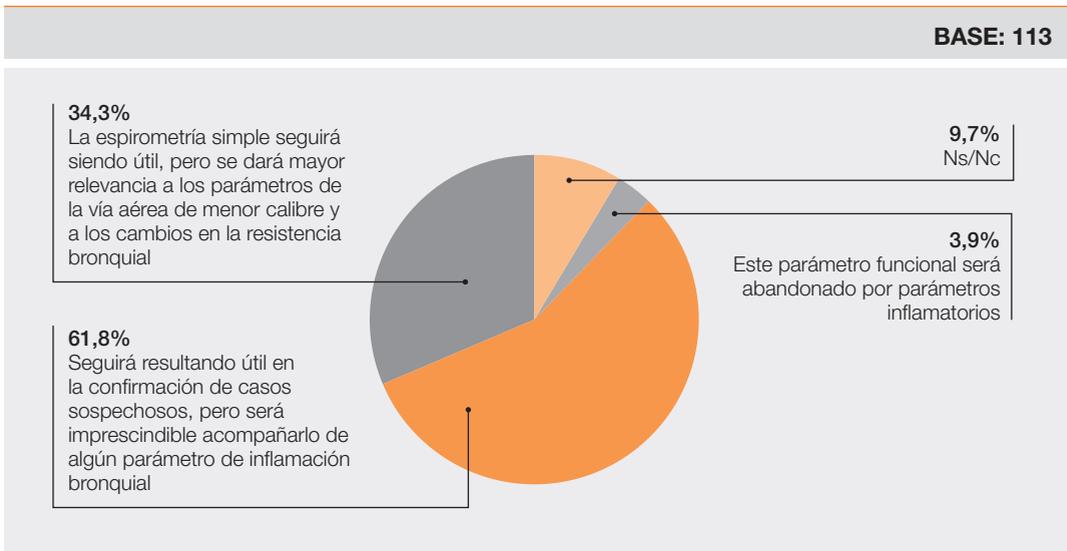


## DIAGNÓSTICO

Dra. Carmen Vidal.  
Servicio de Alergia. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela

Actualmente, el asma bronquial se define por la presencia de obstrucción reversible del flujo aéreo (aumento del flujo espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] en al menos un 12%, tras la inhalación de 400 mg de salbutamol). ¿Cree usted que en un futuro se seguirá estableciendo el diagnóstico cuando se observe reversibilidad tras la broncodilatación?

BASE: 113



El diagnóstico de asma se basa en la clínica y en la demostración de una obstrucción reversible del flujo aéreo, mediante espirometría. Una vez demostrada la obstrucción bronquial, el paso siguiente es comprobar la reversibilidad, para lo cual se practica una prueba broncodilatadora. Sin embargo, en algunos casos de asma leve persistente y en prácticamente todos los pacientes con asma leve intermitente, no es fácil demostrar alteraciones funcionales. Además, el uso de la espirometría requiere la colaboración y destreza del paciente, algo que no siempre se consigue. Esto hace necesario recurrir al uso de pruebas de laboratorio que pongan de manifiesto la hiperrespuesta del asma, aunque su sensibilidad también puede ser variable<sup>29</sup>. Por esta razón, más de la mitad de los expertos preguntados opina que, aunque la demostración de la reversibilidad de la vía aérea seguirá siendo útil para confirmar casos sospechosos, será imprescindible acompañarla de algún parámetro de inflamación bronquial.

Por otra parte, para un tercio de los encuestados, la espirometría continuará siendo una prueba útil, pero se dará mayor relevancia a los parámetros de la vía aérea de menor calibre y a los cambios en la resistencia bronquial. A las vías aéreas pequeñas (VAP) se les ha concedido poca atención en la fisiopatología del asma, por lo que el estudio de esta enfermedad se ha centrado principalmente en las vías respiratorias proximales. No obstante, al analizar muestras pulmonares procedentes de necropsias y biopsias trans-

bronquiales, se ha visto que en las VAP también hay un infiltrado inflamatorio, de linfocitos y eosinófilos activados, similar o incluso más intenso que el descrito en las vías aéreas centrales y que, en ocasiones, se ha relacionado con la gravedad del asma. Este hallazgo tiene repercusiones funcionales importantes, ya que, debido a la inflamación, se produce un mayor volumen de secreciones mucosas (exudado vascular, células inflamatorias). Estas secreciones, al pasar a la luz de las VAP y modificar la composición del líquido que baña su interior, multiplican su tensión de superficie y pierden su capacidad surfactante. Si a ello se le añade la elevada compliancia y la escasa curvatura de las VAP, se produce una situación de inestabilidad y tendencia al colapso, con el consiguiente atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual. La dificultad fisiológica de las VAP para expulsar las secreciones acumuladas potencia el efecto perjudicial de éstas.

La afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma de mayor gravedad y contribuir también a entender por qué con relativa frecuencia no existe una buena correlación entre las intervenciones terapéuticas y el control de la enfermedad. Por ello, en los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la afectación de las VAP en el asma. Aunque la ubicación anatómica de la zona dificulta el proceso, existen técnicas radiológicas, funcionales y de cuantificación del componente inflamatorio<sup>34</sup>.

La determinación de las resistencias de las vías aéreas por pletismografía y de las resistencias del sistema respiratorio por interrupción al flujo resultan muy inespecíficas, pero la técnica de la oscilación forzada permite discriminar la obstrucción de las VAP frente a la de las vías de mediano calibre. La obstrucción periférica se caracteriza por un descenso de la resistencia dependiente de la frecuencia, la disminución de la reactancia y el incremento de la frecuencia de resonancia.

El lavado de nitrógeno mediante respiración única o por reinhalación múltiple también proporciona información específica de las VAP, aunque la disponibilidad de este tipo de equipos es menor.

Finalmente, el análisis mediante modelos bicompartimentales del ONe permite la determinación de la concentración alveolar de ON, que parece aportar información sobre la actividad inflamatoria en las VAP.

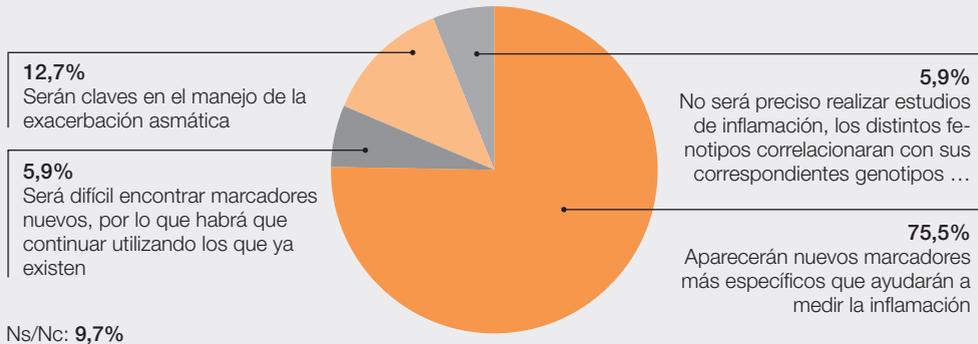
### **Respecto a las técnicas no invasivas que permiten valorar el grado de inflamación bronquial y la respuesta al tratamiento, ¿cuál cree que va a ser la tendencia en los próximos años?**

El uso de muestras obtenidas por métodos no invasivos es, sin duda, de gran ayuda en la detección de inflamación local en individuos con asma. En el proceso inflamatorio participan varios tipos celulares: linfocitos T, mastocitos y eosinófilos, todos ellos interrelacionados por la liberación de múltiples mediadores que regulan la naturaleza del proceso inflamatorio.

Se han identificado mediadores no específicos de algunos de los procesos que participan en la cascada inflamatoria, como el estrés oxidativo, la apoptosis y la remodelación. Sin embargo, los investigadores aún tienen un largo camino que recorrer para desarrollar métodos reproducibles, específicos y sensibles para la determinación de biomarcadores de inflamación local. Actualmente, la mayoría de los biomarcadores conocidos no puede utilizarse rutinariamente en el diagnóstico de asma, en el seguimiento del tratamiento o la predicción de la progresión de la enfermedad<sup>35</sup>, y no se puede recomendar la utilización de un único marcador que sea suficientemente sensible y específico como para confirmar o descartar por sí solo el diagnóstico de asma o indicar el grado de gravedad o el tratamiento más adecuado. La opinión compartida por el 75% de los encuestados apunta a que en el futuro aparecerán marcadores más específicos que ayudarán a medir la inflamación.



BASE: 113



Aunque los estudios sugieren que la monitorización de biomarcadores como los niveles de O<sub>6</sub> o los eosinófilos en el esputo inducido podría mejorar el diagnóstico y el control del asma, aún no están incluidos en las guías actualizadas del tratamiento de asma. Por otra parte, existen también algunas evidencias de que el empleo de dichos biomarcadores como dianas del tratamiento podría proporcionar un mejor control de la enfermedad que si el médico se basa en las dianas convencionales actuales.

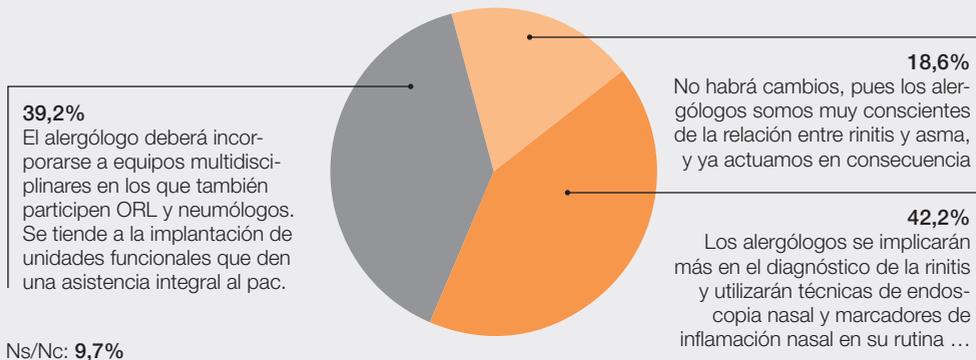
Los futuros biomarcadores para el asma deben ser específicos del fenotipo de la enfermedad, no invasivos, reproducibles, baratos, rápidos, simples de realizar y que permitan un seguimiento de la actividad antiinflamatoria de la terapia farmacológica para el asma. Los desarrollos más recientes apuntan hacia la aplicación potencial de las llamadas técnicas *ómicas* (desde la genómica y proteómica hasta la fisiómica o metabolómica) en sangre, esputo e incluso en el aire exhalado, que se perfilan como sistemas muy prometedores. Sin embargo, todavía son necesarios estudios que confirmen que estos hallazgos de las ciencias básicas pueden ser reproducidos en los escenarios clínicos y que son coste-efectivos<sup>36</sup>.

**La relación entre rinitis y asma bronquial es un hecho demostrado y el control de la primera influye sobre la segunda; sin embargo, se suelen invertir más esfuerzos en el diagnóstico correcto de la segunda. En el futuro, ¿cuál cree que va a ser la actitud del alergólogo ante la rinitis?**

La evidencia epidemiológica, inmunológica y clínica sugiere que la rinitis y el asma son procesos patológicos estrechamente relacionados. Ambos son muy prevalentes en la población general, comparten los mismos mecanismos patogénicos y ocasionan un gran efecto desfavorable sobre la calidad de vida. Las recomendaciones actuales en este sentido establecen la necesidad de que en cada enfermo con rinitis se investigue la presencia de asma, y viceversa.

Recientes hallazgos fisiopatológicos han identificado ambas enfermedades como manifestaciones de un síndrome respiratorio inflamatorio crónico de las vías aéreas. Por tanto, la rinitis y el asma no pueden confinarse a una zona específica, sino que deben considerarse como una enfermedad de la vía respiratoria global, con diversas manifestaciones clínicas e implicaciones diagnósticas y terapéuticas relevantes.

**BASE: 113**



La frecuente coexistencia de ambas enfermedades ha llevado a la OMS y a la Iniciativa ARIA a elaborar un documento que enfatiza el impacto de la rinitis alérgica sobre el asma y proporciona guías diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia.

La presentación simultánea de rinitis y asma es independiente de la etiología de la enfermedad. La rinitis puede ser un factor predisponente al desarrollo de asma y se ha descrito como un factor de riesgo para la incidencia y gravedad del asma alérgica.

La sensibilización a alérgenos parece ser un importante factor de riesgo en la asociación entre rinitis y asma. Mientras la sensibilización a alérgenos domésticos se relaciona claramente con el desarrollo de asma, la sensibilización a pólenes se asocia especialmente con rinitis. En el estudio ONEAIR, se observó que la prevalencia más elevada de coexistencia de rinitis y asma se daba en los individuos sensibilizados al polen y al pelo de animales<sup>37</sup>.

El estudio ONEAIR reveló una prevalencia alta de comorbilidad (89,5%) de rinitis alérgica entre los pacientes con asma. Asimismo, encontró una correlación positiva entre la duración y la gravedad del asma, pero ésta no se observó para la rinitis. La gravedad de la rinitis tiende a ser paralela a la del asma y en la mayoría de los casos la rinitis precede o se inicia con el asma.

En la misma línea, el estudio AIR, llevado a cabo en España para evaluar la prevalencia de la rinitis en los individuos asmáticos atendidos en consultas de Medicina de Familia, Alergología y Neumología encontró que la prevalencia de asmáticos con rinitis asociada es muy elevada en nuestro país (75%); estos pacientes son más jóvenes y con un asma más leve que los asmáticos sin rinitis; la presencia de rinitis es mucho más frecuente entre los atópicos (el 81 frente al 48%), que constituyen casi las dos terceras partes de todos los asmáticos atendidos; la gravedad del asma y la de la rinitis están correlacionadas y la comorbilidad con rinitis está asociada a un mayor número de exacerbaciones del asma registradas en el último mes<sup>38</sup>.



Diferentes estudios han señalado que las características y la gravedad de la rinitis pueden influir en el futuro desarrollo de asma. Se ha comprobado que los individuos con rinitis persistente que presentan síntomas nasales intensos tienen al menos cinco veces más riesgo de padecer asma y que la rinitis de los individuos con asma es más intensa que la de los que sólo padecen rinitis. Asimismo, se ha observado un mayor número de exacerbaciones asmáticas entre los pacientes con rinitis. Algunos trabajos no han podido establecer esta relación entre exacerbaciones y comorbilidad con la rinitis, mientras que otros sí han encontrado una correlación significativa entre la existencia de comorbilidad de asma y rinitis y un mayor número de exacerbaciones, de visitas a los servicios de urgencias, de hospitalizaciones y de uso de los recursos sanitarios. Además, algunos estudios recientes han demostrado que los asmáticos con rinitis tratada presentan un riesgo menor de exacerbación del asma respecto a los pacientes no tratados.

Otro estudio reciente, que investigó la posible presencia de deterioro en la espirometría, como el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEF25-75) y la respuesta a la prueba con broncodilatador en una gran cohorte de pacientes adultos con rinitis alérgica persistente, que sólo percibían síntomas nasales, y con valores normales del FEV<sub>1</sub>, confirma estudios previos y subraya la importancia del papel de las alteraciones del FEF25-75 como marcador de la afección bronquial temprana en pacientes con rinitis alérgica persistente. El estudio concluye que sería deseable que se realizara de manera temprana la espirometría en pacientes con rinitis alérgica persistente, sobre todo si es de larga duración, con el fin de tratarlos precozmente para prevenir la aparición de asma<sup>39</sup>.

Estos resultados refuerzan el mensaje principal de la guía ARIA y la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA), que recomiendan investigar de forma rutinaria la presencia de rinitis en los pacientes con asma.

Ante tal acumulación de evidencias, para el 39% de los encuestados parece obvio que los alergólogos se impliquen más en el diagnóstico de la rinitis y acaben incorporándose a equipos multidisciplinares, en los que también participen otorrinolaringólogos y neumólogos. Son muchos, un 42%, los que consideran que en el futuro se implantarán unidades funcionales que incorporen técnicas de endoscopia nasal y marcadores de inflamación nasal y bronquial en su rutina y proporcionen una asistencia integral al paciente. En este sentido, el estudio AIR concluye que la prevalencia alta de rinitis en los pacientes asmáticos en España hace imprescindible que los médicos que atienden a estos pacientes reconozcan y traten esta patología altamente ligada al asma.

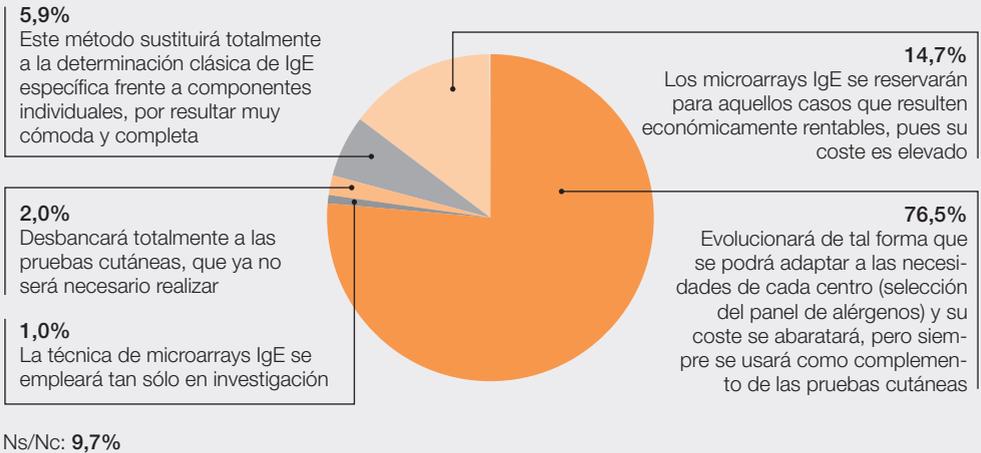
### **Respecto al empleo de *microarrays* IgE para el diagnóstico etiológico de la patología respiratoria alérgica, ¿en qué medida cree que esta técnica se va a posicionar en el diagnóstico alergológico?**

En los últimos 10 años, la tecnología del *microarray*, que inicialmente se usaba para estudios genéticos, ha demostrado su utilidad en el diagnóstico alergológico, al identificar los componentes moleculares frente a los que los pacientes han desarrollado IgE específica.

El diagnóstico alergológico ha pasado del reconocimiento de las fuentes alergénicas responsables a la identificación de las moléculas realmente implicadas en la sensibilización, con un valor pronóstico y de gravedad que no se aportaba con el diagnóstico tradicional.

La técnica de los *microarrays* ofrece la ventaja de determinar, en muy poco tiempo y con una pequeña cantidad de suero problema, la IgE específica frente a más de un centenar de moléculas alergénicas

**BASE: 113**



naturales o recombinantes que se encuentran fijadas a un soporte o microchip. Como desventaja principal, hemos de señalar que se trata de una técnica cara hasta la fecha (si bien en el futuro su coste se abaratará) y que requiere la reunión de un determinado número de muestras para su procesamiento, lo que implica más retraso en la obtención del resultado (aunque el procedimiento es rápido, se debe reunir un número importante de muestras para que resulte rentable, y eso retrasa el conocimiento de los resultados).

De este modo, la precisión a la hora de determinar las moléculas que provocan alergia en el paciente es mucho mayor, ya que se logra diseñar o describir un perfil de sensibilización en cada paciente que permite definir mejor el tratamiento, determinando así con mayor precisión qué casos se pueden tratar con inmunoterapia y frente a qué compuestos moleculares se debe dirigir el tratamiento.

La mayoría de los especialistas (76,5%) prevé que en el futuro esta técnica evolucionará de tal forma que se podrá adaptar a cada centro, seleccionando el panel de alérgenos más adecuado.

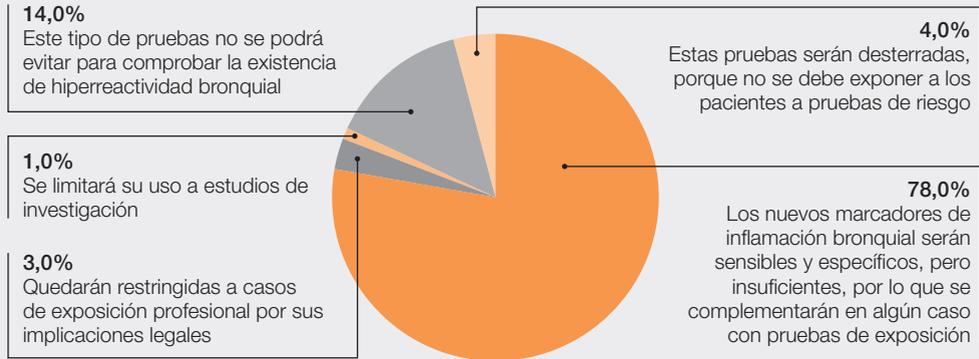
### Las pruebas de exposición controlada (metacolina, histamina, manitol, aire frío, ejercicio, etc.) ¿Se podrán sustituir por otras técnicas sin riesgo (por ejemplo, *in vitro*)?

No se vislumbra a corto plazo el desarrollo de técnicas suficientemente sensibles y específicas que permitan sustituir a las pruebas de exposición controlada que actualmente se utilizan.

Podríamos definir las técnicas *in vivo* como las que se realizan en el propio paciente, bien sea con el fin de determinar el alérgeno implicado en el desarrollo de la enfermedad o de confirmar la sospecha del alérgeno desencadenante, puesta de manifiesto en la historia clínica. Entre las pruebas *in vivo* que se utilizan en alergia respiratoria destacamos las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación o exposición controlada. Entre las últimas se incluyen, a su vez, dos tipos: las pruebas de provocación específica, que son las que se realizan con alérgenos sospechosos de desencadenar la sintomatología y las pruebas de



**BASE: 113**



Ns/Nc: 11,5%

provocación inespecífica, que se efectúan, entre otros, con ejercicio, metacolina e histamina o manitol, con el fin de poner de manifiesto la presencia de hiperreactividad bronquial.

• **Pruebas de provocación inespecíficas.** Entre las pruebas de provocación bronquial inespecíficas, se dispone de la prueba de esfuerzo o de ejercicio y la prueba de provocación con histamina o metacolina y manitol.

- Ejercicio. El ejercicio actúa como estímulo de la limitación al flujo aéreo y es uno de los principales desencadenantes de asma. El asma inducido por el ejercicio es una obstrucción aguda de los bronquios tras un ejercicio de intensidad y duración variable, que ocurre después de una fase inicial de broncodilatación. Es una manifestación clínica que puede aparecer en la mayoría de los asmáticos como parte de la enfermedad o como fenómeno aislado. Se define también como una disminución de la función pulmonar con un descenso de más del 10% del FEV<sub>1</sub> basal, que sucede de forma inmediata o tras 15 minutos de un ejercicio moderado y que tiene una recuperación espontánea a los 30-90 minutos. Tanto el tipo de ejercicio como su duración e intensidad y el ambiente en el que se desarrolla van a influir en la aparición de asma inducido por el ejercicio y en la gravedad de la crisis.

Las pruebas más usadas son la de carrera libre (esfuerzo constante) y la de ejercicio utilizando un tapiz rodante o bicicleta ergométrica (esfuerzo incremental). Sea cual sea el método empleado, para poder llevar a cabo la prueba se ha de realizar una espirometría basal previa que debe ser normal. Característicamente, los pacientes con asma inducido por esfuerzo suelen referir síntomas inducidos también por aire frío. De hecho, en algunos laboratorios de función pulmonar se puede efectuar una prueba de broncoprovocación por inhalación de aire frío.

- Provocación con histamina o metacolina. Aunque existen numerosas recomendaciones por parte de las sociedades neumológicas y alergológicas para estandarizar las pruebas, no existe unanimidad sobre cuál es el mejor método y la forma de realizarlo; tampoco existe un acuerdo unánime en

cuanto al punto de corte entre personas sanas y personas hiperreactivas. A pesar de ello, todos los protocolos comparten la base conceptual y fisiológica y son útiles para el diagnóstico de la hiperreactividad bronquial.

La prueba de provocación se efectúa administrando dosis crecientes de una solución con uno de estos fármacos en nebulizador, de acuerdo con un método preestablecido. Después de cada dosis se mide el FEV<sub>1</sub> y se lo compara con el observado en condiciones basales.

En el momento en que el descenso del FEV<sub>1</sub> sea igual o superior al 20% del FEV<sub>1</sub>, se considera la prueba positiva. Según la dosis de metacolina o histamina que se haya necesitado para provocar dicho descenso del FEV<sub>1</sub>, se cataloga la hiperreactividad como leve, moderada o grave.

La metacolina es un agonista directo que produce una broncoconstricción proporcional a la dosis administrada por vía inhalada. La relación entre la intensidad de la broncoconstricción y la dosis varía de unas personas a otras, de tal manera que unas necesitan dosis altas para tener broncoconstricción, mientras que otras la presentan con dosis mínimas. Estas últimas son las que tienen hiperreactividad bronquial. La prueba de metacolina es muy sensible, pero no específica, para el diagnóstico de asma y no valora el estado inflamatorio de la vía.

La histamina es un mediador biológico preformado en los mastocitos responsable del broncospasmo inicial en los pacientes asmáticos. En general, se prefiere la metacolina a la histamina por sus menores efectos secundarios.

- Provocación con manitol. El manitol es un agonista indirecto que sólo provoca hiperrespuesta bronquial en sujetos con asma de manera más específica. Aporta un valor añadido respecto a las pruebas con metacolina o histamina, ya que tiene un efecto inductor del esputo, lo que es de gran utilidad para poder examinar las células en este fluido. Actualmente disponemos de un preparado comercial estandarizado que permite reproducir la técnica en todos los laboratorios de patología respiratoria y que precisa únicamente de un espirómetro para su realización. La experiencia en España va en aumento y es posible que sirva para monitorizar la respuesta a los tratamientos.

- **Pruebas de provocación bronquial específicas.** Las pruebas de provocación bronquial específicas tratan deliberadamente de inducir broncospasmo con el agente etiológico concreto implicado, con el fin de confirmar la etiología de la enfermedad. Se utilizan cuando existe una discordancia entre la historia clínica y los resultados de las diferentes técnicas *in vivo* e *in vitro* y no están indicadas en asmas ya filiadas, en pacientes sintomáticos, cuando existe un alto grado de sensibilización, ni en pacientes con otros factores de riesgo.

La metodología es similar a la provocación bronquial inespecífica, pero puede provocar respuestas más intensas y duraderas y son posibles reacciones retardadas que obligan a la monitorización de la respuesta horas después de finalizada ésta. Para ello se suele recurrir a la medición del pico-flujo de forma seriada en las 24 horas que siguen a la provocación. Una caída del FEV<sub>1</sub> > 20% del obtenido tras el alérgeno se considera positiva.

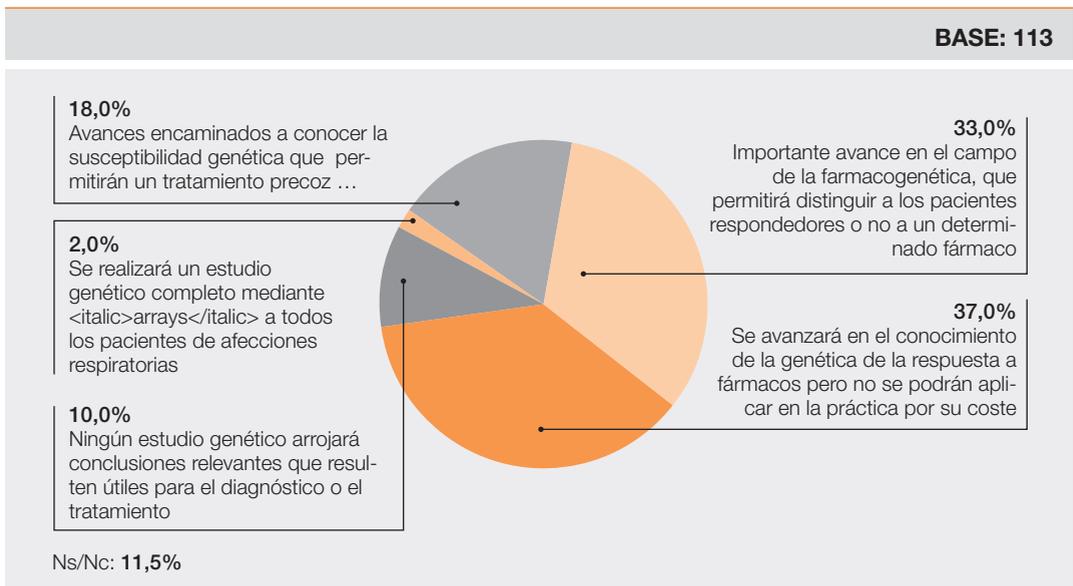
La hiperreactividad bronquial se observa también en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en otras enfermedades respiratorias, por lo que las pruebas de provocación bronquial se deben interpretar en el contexto clínico. Es importante tener en cuenta que grados leves de hiperreactividad



bronquial pueden observarse durante (y algunas semanas después de) una infección aguda de las vías aéreas. Por lo tanto, para evitar resultados falsos positivos, esta prueba debe realizarse seis semanas después de un episodio de infección.

La gran mayoría de los profesionales encuestados opina que, aunque el uso de marcadores de inflamación sensibles y específicos ganará terreno en el diagnóstico del asma, éstos seguirán siendo insuficientes, por lo que se complementarán en algunos casos con pruebas de provocación.

### ¿Cómo cree que van a influir los avances en el diagnóstico genético de la alergia respiratoria en los próximos años?



Aún no existe una prueba diagnóstica definitiva para el asma, de ahí que su diagnóstico se base en el espectro clínico de síntomas, antecedentes personales y familiares del paciente, los hallazgos de la exploración física y las pruebas analíticas adicionales. Los avances en genética han permitido identificar algunos de los factores que determinan la predisposición a desarrollar asma. La identificación de genes asociados con el asma es un medio para definir mejor su patogénesis y ofrece un potencial enorme para mejorar las estrategias preventivas, los procedimientos diagnósticos y los tratamientos. Se ha trazado ya el mapa genético de varias regiones cromosómicas que influyen sobre el asma y la atopia y se ha establecido el papel de varios genes candidatos. El número de genes candidatos y de regiones cromosómicas es cada vez mayor, pero son muy pocos los genes asociados con el asma que implican a los mediadores conocidos del asma. Los genes del asma mejor establecidos son desintegrina y ADAM-33, dipeptidil peptidasa 10, proteína 11 del dedo PHD (homeodominio en plantas) y el receptor prostanoide D, el grupo génico de la IL-4 en el cromosoma 5 y polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico  $\beta 2$ . Asimismo, cada vez más evidencias sugieren que los factores genéticos desempeñan un papel para determinar la susceptibilidad

de los contaminantes del aire, como los implicados en las defensas antioxidantes. El mejor estudiado en el contexto de los riesgos de la contaminación del aire es el polimorfismo de la glutatión-S-transferasa<sup>21</sup>.

La identificación de estos genes y polimorfismos ha facilitado la creación de modelos de patogénesis del asma y amplía los conceptos previos del asma, que caracterizaban la enfermedad por la existencia de anomalías del músculo liso, presencia de células inflamatorias y alteraciones estructurales de las vías respiratorias.

En este contexto, el desarrollo de la farmacogenética parece poder desempeñar un amplio papel en el futuro. La farmacogenética consiste en el estudio de la contribución de las diferencias genéticas entre individuos a la variabilidad en la respuesta a los fármacos y su objetivo es identificar la asociación entre una característica genética y una determinada respuesta a un tratamiento. Esta respuesta variable se refiere habitualmente a la eficacia o a la toxicidad del fármaco y la característica genética suele ser un polimorfismo en un gen o en un determinado *locus* de los polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) que se reparten a lo largo del genoma con una periodicidad aproximada de 1 cada 1.000 pares de bases<sup>40</sup>.

Para una enfermedad determinada, se pueden observar diferencias en la respuesta a un fármaco, tanto entre individuos (variabilidad interindividual) como en un paciente determinado al repetir el tratamiento (variabilidad intraindividual). En general, la variabilidad interindividual es la mayor de las dos. Entre las posibles explicaciones para esta variabilidad en la respuesta a una terapia concreta, además de la diferente constitución genética de cada individuo, se incluyen aspectos como la gravedad de la enfermedad, los factores ambientales, la interacción con otros medicamentos o con otras enfermedades intercurrentes.

Se estima que el 70-80% de la variabilidad de las respuestas individuales al tratamiento puede tener una base genética. Los mecanismos que pueden tener variaciones hereditarias con capacidad para alterar las respuestas terapéuticas y tóxicas a los fármacos son la absorción, la distribución, el metabolismo, la excreción y la interacción con las vías biológicas<sup>21</sup>.

Las variantes genéticas asociadas con alteraciones de la absorción, la distribución o el metabolismo del fármaco pueden provocar un incremento o disminución de su acción, que puede incluso llegar a hacer tóxico el fármaco o a inactivarlo. Finalmente, otro de los mecanismos por los que la respuesta puede variar entre diferentes pacientes son las variantes genéticas en la diana sobre la que actúa el fármaco. Estas variaciones pueden influir en la eficacia del mecanismo fisiológico modificado por la acción del fármaco, así como en los fenómenos de sensibilidad y taquifilaxia.

Los genes relacionados con la variabilidad en la respuesta a la administración de un determinado medicamento pueden identificarse por los mismos métodos que los relacionados con cualquier otro rasgo fenotípico: el estudio de genes candidatos y los estudios de desequilibrio de ligamiento a SNP o el análisis completo mediante G-was.

Hasta el presente, son los estudios de genes candidatos los que se han utilizado con mayor asiduidad en la identificación de variantes asociadas a la respuesta a la terapia antiasmática, con base en los conocimientos previos de la enfermedad y el mecanismo de acción de los fármacos propuestos. Estos estudios requieren un número pequeño de muestras y de determinaciones por muestra, y son, por tanto, más abordables hoy día, aunque la automatización progresiva de los procesos, los chips para análisis de ADN y el abaratamiento del precio por determinación harán que probablemente los estudios del genoma completo se utilicen con más frecuencia en el futuro.



Los estudios de genes candidatos se suelen dirigir al estudio de los polimorfismos en genes relacionados directamente con la respuesta de una determinada terapia contra el asma, como pueden ser los esteroides inhalados, los antagonistas o inhibidores de los leucotrienos o los  $\beta$ 2-adrenérgicos. Entre estos polimorfismos, se deben incluir tanto los que pueden modificar el sitio de acción del fármaco (el receptor) como su disponibilidad (como los genes del grupo del citocromo P-450).

El abordaje farmacogenético del asma tiene como objeto la identificación de marcadores que pueden utilizarse para el mejor control de la enfermedad.

Los objetivos de la farmacogenética en relación con la enfermedad asmática son identificar pacientes de riesgo de enfermedad progresiva, definir el mejor tratamiento en cada caso e identificar predictores de respuesta inmediata y a largo plazo (taquifilaxia). Toda la información deberá permitir un abordaje más preciso en la selección del tratamiento adecuado para cada paciente y cada tipo de asma.

La utilidad futura de este abordaje en la práctica clínica dependerá, por una parte, de la relación coste-beneficio y, por otra, de los beneficios que los nuevos conceptos de la farmacogenética puedan proporcionar para el mejor control de la enfermedad en los pacientes asmáticos. Entre los beneficios esperados cabe destacar unas tasas menores de fracaso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, una progresión más rápida desde el descubrimiento de una molécula hasta los ensayos clínicos, así como la posibilidad de disponer de terapias que logren mejores resultados en subgrupos determinados de pacientes.

Muchos profesionales confían en los beneficios que pueden aportar las pruebas genéticas en el futuro. No obstante, a pesar de las grandes perspectivas que presenta esta área en la predicción de respuesta (tanto en cuanto a eficacia como en cuanto a seguridad) y ajuste de dosis de fármacos, y el beneficio que supone a la comunidad sanitaria, la farmacogenética todavía está lejos de formar parte del día a día de la consulta médica. En este sentido, la mayoría de expertos preguntados opina que los avances en genética permitirán, en el futuro, conocer la respuesta de los pacientes a los fármacos, pero más de un tercio de ellos señala que el elevado coste limitará su uso. La aplicación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica habitual sigue siendo limitada y presenta retos importantes, si bien se está incorporando lentamente en la práctica clínica y ya se utiliza para ajustar la dosis o predecir la respuesta a algunos fármacos en el contexto de ensayos clínicos. Los médicos pueden tener dificultades para interpretar el valor clínico de los resultados de las pruebas farmacogenéticas, por lo que son necesarias pautas que relacionen el resultado de una prueba farmacogenética con las recomendaciones terapéuticas, así como implementar sistemas de salud multidisciplinarios que formen a médicos y pacientes sobre la prevención, detección y tratamiento personalizados de la enfermedad.

### **Respecto al diagnóstico del niño pequeño y lactante con sibilancias, ¿en qué medida habrá avances en las técnicas de exploración funcional respiratoria y los parámetros de inflamación?**

Las guías y consensos actuales subrayan la importancia del control del asma para disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En niños menores de 3 años, conseguir un control adecuado resulta más difícil que en otras edades debido a la heterogeneidad de fenotipos de sibilantes recurrentes, patrón inflamatorio predominante y factores desencadenantes, probablemente distintos, y evolución y respuesta al tratamiento variables<sup>41</sup>.

**BASE: 113**

**13,0%**

Apenas se notará diferencia respecto a las posibilidades actuales

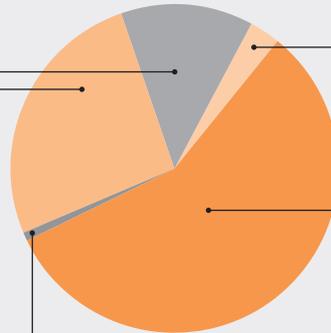
**26,0%**

Se desarrollarán nuevos pletismógrafos corporales que ofrecerán valores de resistencia pulmonar de forma sencilla, aunque con un elevado coste, que limitará su uso en centros asistenciales

**1,0%**

Es irrelevante conocer el estado funcional en el niño pequeño y lactante, porque la clínica siempre será la que determine la actuación médica

Ns/Nc: **11,5%**



**3,0%**

No será necesario realizar pruebas funcionales porque las técnicas de imagen serán superiores y sin efectos secundarios

**57,0%**

Habrán nuevos marcadores que permitirán monitorizar la inflamación bronquial y su respuesta al tratamiento sin que se precise la colaboración del paciente

Según el Consenso Internacional Pediátrico de Asma<sup>42</sup>, en los niños pequeños en los que resulta difícil efectuar pruebas funcionales, el diagnóstico se realiza ante el antecedente de tres o más episodios de sibilancias o tos persistentes, en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes. A pesar de que esta definición sigue vigente en consensos actuales de asma<sup>2,3</sup>, en la práctica clínica su aplicación no es tan sencilla como parece. De ahí, que a veces se prefiera, en muchos de estos lactantes y preescolares, utilizar el término de sibilancias antes que el de asma, como apunta la reciente publicación de la European Respiratory Society Task Force<sup>43</sup>.

Aunque la fisiopatología del asma en la infancia está lejos de ser comprendida, parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han quedado bien caracterizados en diversas cohortes en varios países. Son grupos heterogéneos con un componente común, caracterizado por obstrucción bronquial recurrente con sibilancias. Según el Grupo de Trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil, pueden distinguirse tres grupos:

- Sibilancias precoces transitorias. Se inician de forma precoz en el primer año de vida y desaparecen antes de los 3-5 años de edad. En ellas las infecciones víricas desempeñan un rol relevante. No son atópicas (IgE total normal o pruebas cutáneas o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos). La función pulmonar está disminuida en el nacimiento, pero mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años. Los estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF a los 11 años son negativos. Suponen el 40-60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.



- Sibilancias persistentes no atópicas. Comienzan antes de los 3 años de vida, generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, y siguen persistiendo a los 6 años. La IgE total es normal, y las pruebas cutáneas, negativas, sin antecedentes familiares atópicos. La función pulmonar es normal en el nacimiento y disminuida hasta los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Existe hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad. Suelen desaparecer a los 13 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Sibilancias atópicas. La IgE total es elevada o las pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos. Existe inflamación eosinofílica bronquial y buena respuesta a los antiinflamatorios. La función pulmonar es normal al nacer, con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad. Existe hiperreactividad bronquial. Se puede iniciar en cualquier momento de la edad pediátrica y es el asma que persistirá en la edad adulta. Suponen alrededor del 20% de los casos.

La comprobación médica de las sibilancias que los padres comunican en un niño pequeño es fundamental, ya que en muchas ocasiones no existe una correlación con los hallazgos de la auscultación. Si se confirma la presencia de sibilancias, aportarán datos para orientar el diagnóstico y la pauta que se ha de seguir la historia sobre los antecedentes del niño y su familia, considerando la atopia, la exposición al humo del tabaco, la presencia o no de otros signos o síntomas acompañantes, la forma de presentación y desencadenantes, la edad de inicio de las sibilancias, la coexistencia con infecciones, su duración, la existencia o no de períodos asintomáticos, la sensibilización a alérgenos y la respuesta a tratamientos previos, junto con la exploración del paciente<sup>44</sup>.

En los lactantes y niños menores de 3 años con episodios recurrentes de sibilancias, en cuya historia o exploración clínica no existan datos que sugieran la existencia de otra patología subyacente, el número de exploraciones complementarias que se necesitan es bastante limitado. Se recomienda una radiografía simple de tórax y, en aquellos que no presenten criterios mayores del Índice Predictivo de Asma<sup>45</sup>, recuento de eosinófilos y despistaje de criterios de atopia.

En los niños mayores de 3 años, debe realizarse una exploración clínica y funcional. El objetivo de la historia clínica debe ser esclarecer los aspectos más importantes relacionados con el asma, en especial en cuanto al diagnóstico diferencial. Es necesario constatar los síntomas y signos y las características de las crisis, valorar los períodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes.

La exploración funcional respiratoria debe servir para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y valorar la respuesta al tratamiento. En los niños colaboradores debe realizarse mediante espirometría forzada, que es sencilla y de bajo coste. En los niños no colaboradores se pueden utilizar otras pruebas, como pletismografía corporal, oscilometría por impulsos, resistencias por oclusión o compresión toraco-abdominal.

Asimismo, se debe estudiar la reversibilidad de la obstrucción bronquial o el grado de hiperrespuesta, para lo cual se utiliza la prueba de broncodilatación y de hiperrespuesta bronquial inespecífica.

Cada vez con mayor frecuencia, se empiezan a utilizar los valores de algunos marcadores de la inflamación para el diagnóstico y el seguimiento y control del tratamiento del paciente con asma. El recuento de eosinófilos en esputo, el análisis del condensado del aire exhalado y la determinación de ONe pueden servirnos para valorar, mediante métodos no invasivos, la inflamación de las vías aéreas.

- Recuento de eosinófilos. El recuento de eosinófilos es uno de los estudios más utilizados, aunque se han estudiado también otros marcadores solubles en el sobrenadante del esputo de pacientes asmáticos: citocinas, mediadores derivados del eosinófilo, neutrófilo y mastocito, moléculas de adhesión y derivados del ON. La célula dominante en el esputo de niños normales es el macrófago y el límite superior normal del porcentaje de eosinófilos es el 2,5%. La presencia de eosinófilos en el esputo se correlaciona con el porcentaje de éstos en el aspirado bronquial y en el lavado broncoalveolar.

Al tratarse de una técnica relativamente no invasiva que se puede repetir de forma secuencial, se ha podido avanzar en los conocimientos sobre la reacción inflamatoria que ocurre en el asma, incluyendo lo que ocurre en los niños. Se ha comprobado que los niños con asma estable presentan un aumento de los eosinófilos (mediana: 4,3%) y de las células epiteliales (mediana: 14%), comparados con los niños normales (medianas: 0,3 y 1,5%, respectivamente), lo que demuestra que los niños con asma tienen inflamación eosinofílica y daño epitelial<sup>46</sup>.

El grado de eosinofilia en el esputo se relaciona con la gravedad del asma crónica en los niños, de forma que los niños con asma persistente presentan un porcentaje más elevado de eosinófilos que los niños con asma episódica frecuente, y éstos a su vez uno más elevado que los niños con asma episódica infrecuente. Así pues, parece que el patrón clínico del asma se relaciona con el grado de inflamación de la vía aérea, lo que apoya el empleo de la valoración clínica de la frecuencia de episodios de sibilantes en los últimos 12 meses para determinar los requerimientos de tratamiento antiinflamatorio.

- Medición del ON en el aire exhalado. Esta prueba ha abierto la posibilidad de su utilización como un marcador no invasivo de la inflamación asmática y cumple varios de los requisitos para ser un marcador ideal: es fácil de medir, puede considerarse una muestra directa de las vías aéreas inferiores, es posible realizar medidas repetidas, está aumentado en el asma bronquial y disminuye con el tratamiento antiinflamatorio.

La concentración de ON exhalado en niños sanos es independiente de la edad y del sexo. Diversos estudios han mostrado una elevación de los valores de ON en pacientes adultos y en niños con asma. En niños con asma se ha comprobado que los valores de ON exhalado se correlacionan significativamente con la hiperrespuesta bronquial a la metacolina, respuesta a broncodilatadores, síntomas clínicos y concentraciones séricas de IgE y PCE. También los valores de ON exhalado muestran una buena correlación en niños con asma con el porcentaje de eosinófilos y los valores de PCE en el lavado broncoalveolar<sup>46</sup>.

Aunque nunca podrán sustituir a la clínica como principal herramienta diagnóstica, las nuevas técnicas y métodos de evaluar la situación clínica que se han ido desarrollando en los últimos años podrán ayudar al diagnóstico diferencial, informar sobre el tipo y grado de la inflamación bronquial o predecir la respuesta al tratamiento. Para el 57% de los profesionales, son especialmente prometedoras las técnicas centradas en la detección de marcadores de la inflamación bronquial mediante métodos no invasivos, ya que, en algunos casos, estos procedimientos permiten la valoración de niños pequeños y lactantes sin que se precise la colaboración del paciente, lo que ha de mejorar el diagnóstico y el grado de conocimiento de la enfermedad asmática.

Otra estrategia para llevar a cabo una valoración más fiable del asma en el lactante y el niño pequeño, habitualmente no colaborador, precisa medios sofisticados como la pletismografía, la oscilometría de impulsos, las resistencias por interrupción de flujo y la compresión toraco-abdominal con chaquetilla neumática. En este sentido, la mejoría de la pletismografía, con el desarrollo de nuevos pletismógrafos



corporales que ofrecen valores de resistencia pulmonar de forma sencilla, parece ser una opción bien valorada por una cuarta parte de los profesionales encuestados.

La técnica de la pletismografía corporal se considera la manera más exacta de determinar los volúmenes pulmonares. Existen tres tipos de pletismógrafos: de flujo, de volumen y de presión, y este último es el más utilizado. Este procedimiento proporciona información sobre el volumen de gas que queda atrapado en el pulmón tras la espiración, y que con la espirometría no puede medirse. Dicho gas equivale a la capacidad residual funcional, que en condiciones normales se corresponde con el gas intratorácico<sup>33</sup>.

La pletismografía, además de calcular el volumen de gas intratorácico, también permite medir la resistencia de la vía aérea, la conductancia y la resistencia y conductancia específicas. En el asma encontraremos aumento de volúmenes debido al atrapamiento aéreo, así como incremento de resistencias y disminución de conductancias.

Sin embargo, la pletismografía es una técnica compleja para la que se requiere en general niños colaboradores, es decir, con edades superiores a 6 años. Diversos investigadores han valorado la posibilidad de determinar la resistencia específica de la vía aérea mediante pletismografía en una sola maniobra, a respiración corriente, sin el cierre del ocluser y sin sedación, y han demostrado que existe entre ellas una buena concordancia y que son sustituibles en la práctica clínica diaria. Esto hace posible realizar con garantía las determinaciones de las resistencias totales y específicas de la vía aérea mediante pletismografía corporal en la población pediátrica<sup>47</sup>.

No obstante, el coste elevado de la técnica (que no es previsible que se reduzca en un plazo corto de tiempo) limitará su uso en centros asistenciales.





## TRATAMIENTO

Dr. Ernesto Enrique.

Sección de Alergia. Hospital General de Castellón

En las últimas décadas hemos asistido a un desarrollo del tratamiento del asma que, a grandes rasgos, no sólo ha supuesto una reducción del número de exacerbaciones graves, sino también un control adecuado de la enfermedad en un altísimo porcentaje de pacientes con asma de diversos grados de intensidad. El protagonista principal de esta mejora progresiva del asma ha sido, sin duda, el empleo de las distintas asociaciones de agonistas  $\beta_2$  de efecto prolongado (LABA), junto con corticoesteroides inhalados (CI). Esta terapia combinada del asma se ha ido enriqueciendo con distintos estudios sobre la posibilidad de utilizar algunas combinaciones como tratamiento no sólo de mantenimiento, sino también de rescate de las exacerbaciones, como invita el estudio EuroSMART, además del diseño de nuevas presentaciones tendentes a obtener partículas del agente terapéutico, cada vez más pequeñas, con el fin de lograr alcanzar las vías aéreas bajas y reducir la cantidad de dosis de fármaco que permanece en la vías altas y, consecuentemente, reducir los posibles efectos sistémicos de estos fármacos. Más recientemente, se ha iniciado el diseño de nuevas moléculas con mayor selectividad y afinidad por los receptores  $\beta_2$  que han dado paso al diseño de broncodilatadores que se pueden administrar en una única dosis diaria, con el fin de mejorar no sólo en eficacia, sino también en cumplimiento y adherencia al tratamiento.

Si importante ha sido y será el diseño de nuevos broncodilatadores, el desarrollo de moléculas de CI con acción antiinflamatoria potente y, a la vez, con un gran margen de seguridad supondrá una mejora en el tratamiento de la inflamación subyacente del asma con gran disminución de los efectos secundarios esperados. Fruto de estos avances ha sido el desarrollo de moléculas cada vez más selectivas de los receptores de glucocorticoides e, incluso, el desarrollo de los llamados profármacos, que únicamente se activan en la mucosa respiratoria y que se metabolizan e inactivan rápidamente, lo que permite no desarrollar efectos sistémicos al ser absorbidos.

Sin olvidar el papel protagonista de las combinaciones de CI y LABA, los avances espectaculares en el tratamiento del asma que han motivado la disminución progresiva de estos pacientes en los servicios de urgencias también han sido fruto del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, como el uso de anticuerpos monoclonales anti-IgE, que han significado un hito en el tratamiento del asma persistente moderado grave, así como otras moléculas como los antileucotrienos, que van posicionándose en cuanto a sus indicaciones más adecuadas.

No hay que olvidar, por otro lado, que el asma y la rinitis presentan una epidemiología, una clínica y un mecanismo inflamatorio común e interrelacionado de la vía respiratoria alta y baja. El asma y la rinitis frecuentemente coexisten y, además, la rinitis supone un factor de riesgo importante para el desarrollo del asma. De ahí que las guías de tratamiento de expertos, como la guía ARIA, recomienden como estrategia terapéutica combinar el manejo de ambas vías respiratorias. Afortunadamente, mucho se ha avanzado en los últimos años en el desarrollo de nuevas generaciones de antihistamínicos más potentes y con menos efectos secundarios, que a la vez han mejorado también sus condiciones farmacocinéticas y permitido su administración en dosis únicas diarias. Además, se ha investigado y se continúa estudiando el desarrollo de nuevos efectos antiinflamatorios de estos fármacos, ya que actúan sobre distintos mediadores de la inflamación y aumentan, por tanto, su eficacia a largo plazo. La elevada selectividad de los nuevos antihistamínicos por los receptores H1 explica la casi total ausencia de efectos secundarios y su alta eficacia. Es conveniente recordar que en los últimos años laboratorios de investigación españoles

han sido protagonistas de excepción a la hora diseñar nuevas moléculas de antihistamínicos con estos altos perfiles de eficacia y seguridad.

Por otro lado, y a pesar de que el uso de la inmunoterapia específica tiene ya más de 100 años de historia, no ha sido hasta las últimas décadas cuando se han obtenido certezas científicas sobre su eficacia clínica, su indicación o su mecanismo de acción. La inmunoterapia ha demostrado eficacia tanto en el tratamiento de la rinitis alérgica y la conjuntivitis como en el asma alérgica.

Los avances en el conocimiento molecular de los alérgenos, así como la posibilidad de producción de éstos mediante técnicas de ingeniería genética, han facilitado el desarrollo de estudios basados en el empleo de vacunas antialérgicas eficaces y con menor número y gravedad de efectos adversos.

El estudio de distintos tipos de inmunoterapia específica, los distintos mecanismos responsables de la inducción de tolerancia, así como el empleo de adyuvantes que modulen la respuesta inmune, suponen y van a suponer en los próximos años las principales fuentes de investigación del tratamiento causal de la enfermedad alérgica respiratoria. Otro aspecto importante que se ha de considerar en cuanto al tratamiento específico es la necesidad de avalar la eficacia y la seguridad de las vacunas antialérgicas con los mismos criterios y registros que se solicitan a cualquier molécula que se pretenda considerar como un fármaco. Este esfuerzo sin precedentes en la historia de la inmunoterapia la situará definitivamente en las guías terapéuticas tanto del asma como de la rinitis alérgica como el tratamiento causal que puede modificar el curso natural de la enfermedad alérgica.

Estamos, por tanto, en una encrucijada donde los nuevos tratamientos del asma y la rinitis se encuentran ya perfilados y que, esperemos, supongan un nuevo empuje para el control completo de la enfermedad alérgica respiratoria, de la rinitis y del asma alérgica.

**Los broncodilatadores constituyen el primer paso en el tratamiento del asma. En la actualidad, los  $\beta$ 2-adrenérgicos son las moléculas principales en el tratamiento broncodilatador del asma. ¿Cómo piensa que evolucionará este tratamiento en el año 2020?**

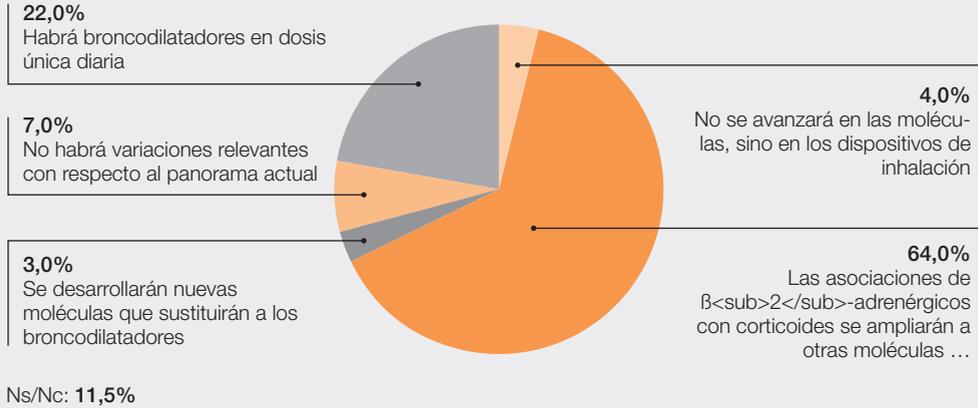
El objetivo del tratamiento del asma consiste en lograr y mantener el control clínico. Los fármacos para tratar el asma se pueden clasificar como controladores o preventivos y de alivio (llamados también de rescate) (tabla 2). Los controladores o preventivos son fármacos administrados diariamente durante un período prolongado de tiempo para mantener el asma bajo control clínico a través de sus efectos antiinflamatorios. Éstos incluyen CI o sistémicos, los modificadores de leucotrienos, los agonistas  $\beta$ 2 inhalados de acción prolongada en combinación con CI, teofilina de acción prolongada, cromonas, anti-IgE y otros tratamientos de esteroides sistémicos. Los CI se consideran la terapia más efectiva actualmente utilizada. Más del 60% de los encuestados opina que las combinaciones de  $\beta$ 2 adrenérgicos con corticoides se ampliarán a otras moléculas, y el 22% cree que se desarrollarán broncodilatadores en una única dosis diaria.

Los medicamentos de alivio o de rescate son fármacos utilizados a demanda para actuar rápidamente y aliviar la broncoconstricción y sus síntomas. Entre ellos, se incluyen los agonistas  $\beta$ 2 inhalados de acción rápida, anticolinérgicos inhalados, teofilina de acción corta y agonistas  $\beta$ 2 orales de acción corta.

Según la última actualización de las guías GINA, que no modifica sus recomendaciones en este sentido, los agonistas  $\beta$ 2 inhalados de acción prolongada, incluidos el formoterol y el salmeterol, no se deben uti-



BASE: 113



**Tabla 2.** Medicaciones para el tratamiento del asma

### Medicamentos de control

- Glucocorticoides inhalados
- Modificadores de leucotrienos
- Agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada inhalados
- Teofilina
- Cromonas
- Agonistas  $\beta$ 2 de acción prolongada orales
- Anti-IgE
- Glucocorticoides sistémicos
- Compuestos antialérgicos orales
- Inmunoterapia específica

### Medicamentos de alivio

- Agonistas  $\beta$ 2 de acción inhalados
- Glucocorticoides sistémicos
- Anticolinérgicos
- Teofilina
- Agonistas  $\beta$ 2 de acción corta orales

IgE: inmunoglobulina E.

lizar como monoterapia en el asma, dado que estos fármacos no parecen influir en la inflamación de las vías aéreas en el asma. Son más eficaces cuando se combinan con los CI y constituyen el tratamiento preferible cuando la dosis de CI no puede alcanzar el control del asma.

Para el tratamiento del asma se han elaborado dos estrategias basadas en la combinación de un CI y un LABA. La estrategia convencional consiste en el tratamiento regular con dosis estables de CI en monoterapia o, más a menudo, de la combinación de CI-LABA. La remisión de los síntomas ocasionales se logra mediante el uso de un agonista  $\beta_2$  inhalado de acción rápida (por ejemplo, salbutamol) como medicamento de rescate, pero el uso frecuente de dicha medicación es un motivo para intensificar el tratamiento farmacológico. Ésta es la estrategia aconsejada desde hace muchos años por todas las directrices internacionales del asma y su eficacia en todos los criterios de evaluación del asma ha sido demostrada en gran medida por diversos estudios. Este abordaje permite conseguir un buen control del asma hasta en el 70% de los individuos con asma de diversos grados de intensidad y reducir de forma coherente la incidencia de las exacerbaciones graves. Asimismo, logra reducir la inflamación de las vías aéreas y puede prevenir la remodelación. El único inconveniente es que puede requerir, al menos en algún período de remisión espontánea de la enfermedad, el uso de dosis moderadas o altas de CI, con posibles efectos secundarios a largo plazo.

Posteriormente, se elaboró otra estrategia, el tratamiento de mantenimiento y alivio sintomático, que se ha estudiado con la combinación fija de budesónida/formoterol, según la hipótesis (confirmada por el análisis del estudio Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy) de que las exacerbaciones graves precisan un período de 5-10 días para manifestarse y que durante esta fase prodrómica la frecuencia y la intensidad de los síntomas aumentan progresivamente. El uso de dosis adicionales de la misma combinación de budesónida/formoterol que se emplea como tratamiento regular para controlar los síntomas podría resolver los síntomas agudos y el incremento de la dosis de CI ayudaría a controlar la creciente inflamación de las vías aéreas. Su eficacia radica fundamentalmente en las características de los dos componentes de la combinación CI-LABA: el formoterol tiene un inicio de acción rápido y un efecto prolongado, y es capaz de mejorar rápidamente los síntomas del asma, mientras que la budesónida presenta un inicio de acción rápido, sobre todo en lo que concierne a los mecanismos de la inflamación aguda de las vías aéreas, como son el aumento de la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias.

La inclusión de agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada en el régimen diario de CI mejora los síntomas, disminuye el asma nocturna, mejora la función pulmonar, disminuye el uso de agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción rápida, reduce el número de las exacerbaciones y permite que más pacientes alcancen el control clínico del asma, con más rapidez y con una dosis más baja de CI que cuando éstos se administran solos.

Esta mayor eficacia ha conducido al desarrollo de los inhaladores combinados fijos, que suministran los CI y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada simultáneamente (propionato de fluticasona más salmeterol, budesónida más formoterol). Los estudios controlados han demostrado que administrar los CI junto con agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada en un inhalador combinado es tan eficaz como administrar cada medicamento por separado.

Los inhaladores fijos combinados son más cómodos para los pacientes, pues aumentan la adherencia al tratamiento, y son una garantía de que los LABA siempre se administrarán acompañados por un CI. Además, los inhaladores combinados que contienen formoterol y budesónida se pueden utilizar como medicamentos de rescate y mantenimiento. Ambos componentes de budesónida y formoterol utilizados



cuando son necesarios contribuyen a mejorar la protección de exacerbaciones graves en pacientes que reciben terapia combinada de mantenimiento y proporcionan una mejoría en el control del asma en dosis relativamente bajas de tratamiento.

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la asociación, como el STEP, STAY, COSMOS, COMPASS y SMILE. En este último estudio, se explora la contribución a los resultados de ambos medicamentos por separado y se concluye que es la asociación la responsable de los efectos beneficiosos sobre las exacerbaciones.

En la misma línea, los resultados de un subestudio del estudio EuroSMART indican que los pacientes tratados con budesónida/formoterol en terapia de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas (terapia SMART [Symbicort® MAntenance and Reliever Therapy]) se pueden cambiar a una dosis de mantenimiento inferior sin comprometer su control del asma ni su seguridad, independientemente de la dosis de CI previa utilizada.

El EuroSMART es un estudio abierto paneuropeo de la vida real, en el que han participado más de 8.000 pacientes de 14 países europeos y que forman parte de un subanálisis en el que se estudia la efectividad de budesónida/formoterol en terapia SMART en pacientes difíciles de tratar, entre ellos, los pacientes asmáticos tratados con dosis de mantenimiento de CI elevadas, así como ancianos y fumadores.

Además, en el subestudio se compararon los pacientes tratados con una dosis de mantenimiento con CI elevada ( $> 1.600 \mu\text{g}$  de budesónida o equivalente al inicio del estudio) con los pacientes que recibían una dosis de mantenimiento más baja ( $< 1.600 \mu\text{g}$ ) al iniciarse el estudio cuando se cambiaron a budesónida/formoterol en terapia SMART  $160/4,5 \mu\text{g}$  (una inhalación dos veces al día o dos inhalaciones dos veces al día) y se evaluaron las exacerbaciones graves del asma y los cambios en la puntuación ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*, cuestionario del control del asma).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las exacerbaciones en el grupo que entró en el estudio con una dosis de mantenimiento de CI mayor ( $> 1.600 \mu\text{g}$ ), independientemente de si recibían una inhalación dos veces al día (64 exacerbaciones [9,7%] frente a 200 exacerbaciones [6,0%]) o dos inhalaciones dos veces al día (60 exacerbaciones [8,9%] frente a 159 exacerbaciones [4,7%]). No hubo ninguna diferencia estadística en la puntuación ACQ-5 entre los pacientes que recibían una inhalación dos veces al día (cambios en las medias ajustadas en las puntuaciones ACQ-5, 0,89 y 0,63) y los que recibían dos inhalaciones dos veces al día (0,90 y 0,74).

Estas publicaciones avalan a las guías internacionales de tratamiento indicadas por las guías GINA, en las que se recomienda el uso de esta combinación de budesónida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate.

En los últimos años, se están probando otras combinaciones de CI-LABA que podrían aportar beneficios. Se ha ensayado, por ejemplo, una nueva combinación de beclometasona y formoterol administrada en una formulación de hidrofluoroalcanos extrafina, una tecnología nueva que hace posible obtener una fracción de partícula muy pequeña que logra alcanzar las vías aéreas bajas y reduce al mínimo la cantidad de dosis que permanece en las vías altas, fracción esta última que probablemente es la responsable de los efectos secundarios sistémicos. Esta nueva combinación permite variar la razón de dosis de dipropionato de betomeclasona (BDP) y de otros CI (budesónida, fluticasona), y reducir la dosis de BDP<sup>48</sup>.

Algunos estudios recientes han demostrado la equivalencia de esta nueva combinación con las demás combinaciones de CI-LABA en todos los criterios de evaluación del asma y que podría mejorar las posibilidades de tratar adecuadamente a los pacientes que sufren un asma moderada o grave.

Por otra parte, y debido al papel central de los broncodilatadores en el tratamiento del asma, en años recientes ha habido un interés renovado en el desarrollo de broncodilatadores una vez al día con la finalidad de simplificar su manejo: son los nuevos  $\beta_2$ -agonistas de acción ultralarga (ultra-LABA)<sup>49</sup>.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas moléculas, como el carmoterol o el indacaterol, que presentan una mayor selectividad y afinidad por los receptores  $\beta_2$ .

El carmoterol es un agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  altamente potente y selectivo (tiene una afinidad 53 veces mayor para un receptor adrenérgico  $\beta_2$  que para un receptor adrenérgico  $\beta_1$  y es cinco veces más selectivo para los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  presentes en preparaciones de tráquea que los que median la respuesta cronotrópica en la aurícula derecha). Por otra parte, muestra un inicio rápido de acción y duración larga de la actividad en condiciones de experimentación tanto *in vivo* como *in vitro*. El carmoterol tiene un inicio de acción similar al salbutamol y el formoterol y un inicio de acción más rápido comparado con salmeterol. Además, la duración de la relajación del músculo liso traqueal es mayor para el carmoterol, comparado con formoterol y salmeterol.

El indacaterol ofrece un inicio rápido de acción y un control durante 24 horas. El indacaterol se comporta con una eficacia alta agonista  $\beta_2$ , con un inicio de acción que no difiere significativamente al del formoterol y el salbutamol, pero significativamente más rápido que el del salmeterol y con una duración de acción significativamente más larga que formoterol y salmeterol. Además, el indacaterol, en contraste con el salmeterol, no bloquea el efecto de broncorrelajación de los agonistas  $\beta_2$  de acción corta.

Otros ultra-LABA en investigación son milveterol, vilanterol trifrenetato y olodaterol.

Puesto que un LABA en combinación con un CI es todavía el tratamiento más efectivo en el asma, la combinación de ultra-LABA y CI administrados una vez al día será fundamental en el tratamiento de pacientes asmáticos en los próximos años.

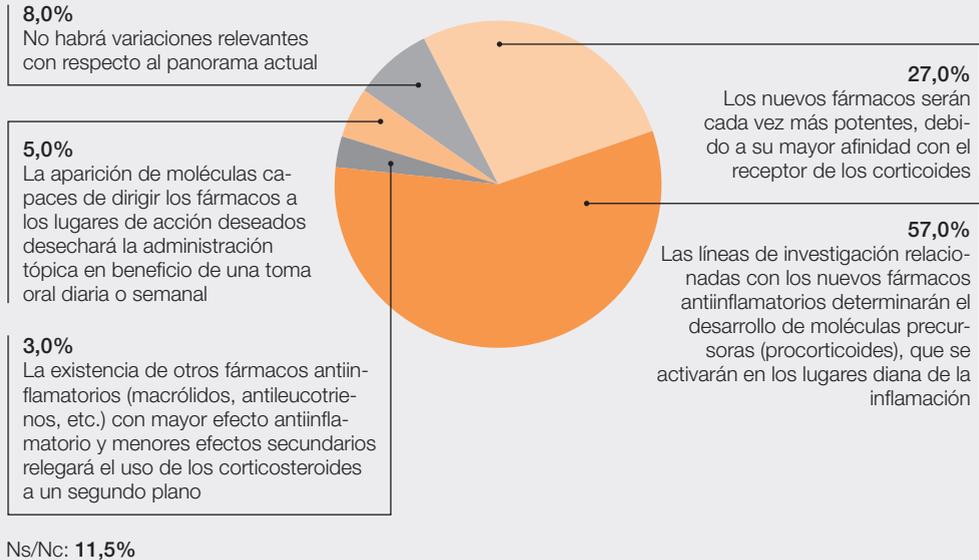
### **Actualmente, los corticoides tópicos constituyen el tratamiento basal de referencia de la inflamación subyacente en la alergia respiratoria. ¿Cómo cree que será la evolución de este tratamiento en la próxima década?**

Los CI son los fármacos antiinflamatorios más potentes y con un mayor espectro de actividad en el control del asma, al ejercer acciones inhibitoras directas sobre distintas células inflamatorias y estructurales, y disminuir así la expresión de los genes de muy diversos mediadores inflamatorios, incluidas diversas citocinas y productos de secreción implicados en el asma.

Los glucocorticoides actúan penetrando a través de la membrana celular y uniéndose al receptor, que se mantiene en fase inactiva en el citoplasma por medio de su unión a las proteínas de las que se disocia una vez que se une a la hormona. Después de activar el receptor, se introducen en el núcleo uniéndose a zonas concretas de los genes, a las que se denomina elementos receptores de los glucocorticoides, y activan la producción de sustancias antiinflamatorias; es lo que se conoce como transactivación.



**BASE: 113**



Sin embargo, este efecto es no selectivo, de modo que, además de producirse la transactivación de los genes que controlan el proceso antiinflamatorio, se transactivan otros genes, como por ejemplo los que controlan el metabolismo de los glúcidos o el calcio, y se ocasiona así la aparición de los efectos secundarios.

Puesto que los CI han probado sobradamente su eficacia, los nuevos avances deberían ir encaminados a lograr reducir los efectos indeseables. Una de las vías que se ha seguido para lograrlo ha consistido en el uso de profármacos, que se activan en la mucosa respiratoria, donde se metabolizan e inactivan rápidamente, lo que permite no desarrollar efectos sistémicos al ser absorbidos<sup>50</sup>.

Fruto de estos esfuerzos se ha desarrollado la ciclesonida, un profármaco tipo éster que, una vez inhalado, se convierte por vía enzimática pulmonar en su principal metabolito, el 21-desmetilpropionilciclesonida, que es el que posee su actividad terapéutica antiinflamatoria. El metabolito activo presenta unas 100 veces mayor afinidad por el receptor glucocorticoide que el compuesto de origen, y una afinidad 12 veces mayor que la de dexametasona.

Se administra por vía inhalatoria, ya que su biodisponibilidad por vía oral es casi nula (< 1%); presenta una unión elevada a las proteínas plasmáticas (99%), lo mismo que su metabolito activo (98%); es hidrolizado por las esterasas pulmonares; su principal vía de excreción es fecal (67%) y sufre una biotransformación por acción de la isoenzima CYP3A4 y el contenido en metabolitos hidroxilados inactivos.

Esto le permite tener un buen perfil de seguridad incluso en dosis altas y mejorar los efectos locales indeseables como la disfonía y la candidiasis oral, comparado con budesónida y fluticasona (un 50% de menor depósito de ciclesonida y 90% de su metabolito activo en la orofaringe que la fluticasona).

Además, es más lipofílica que otros corticoides y, por tanto, menos soluble en los medios fisiológicos acuosos, con lo que tendría una mayor duración de acción, lo que permitiría su administración como dosis única diaria.

La ciclesonida tiene eficientes propiedades de distribución y de liberación, por lo que puede administrarse una vez al día, lo que lo hace potencialmente útil en el tratamiento del asma. En ensayos clínicos se ha comprobado que la ciclesonida reduce la hipersensibilidad bronquial al monofosfato de adenosina y las reacciones inmediatas y tardías a los alérgenos, así como los niveles de eosinófilos y citocinas inflamatorias en el esputo. Los pacientes tratados con ciclesonida mejoraron su capacidad pulmonar, expresada en FEV<sub>1</sub> y flujo expiratorio máximo, la sintomatología de su asma y la necesidad de tratamiento de rescate con agonistas β-adrenérgicos, así como las reagudizaciones.

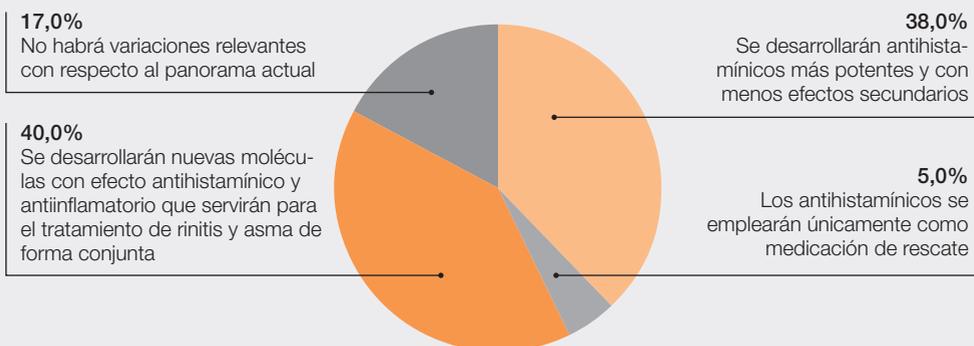
La flunisolida es un corticoide fluorado que, administrado por vía inhalatoria (acción tópica directa), desarrolla una notable actividad antialérgica y antiinflamatoria, por su mayor afinidad por el receptor corticoideo intracelular y su más prolongado efecto local. En diversos estudios de farmacodinámica, la administración tópica de flunisolida ejerció una potencia 180, 320 y 550 veces superior a la actividad de la hidrocortisona, en una relación peso-peso en investigaciones sobre la actividad antiinflamatoria, timolítica y supresora de la actividad adrenal, respectivamente.

Entre los profesionales, el 57% opina que en el futuro se desarrollarán nuevas moléculas precursoras que se activarán en los lugares diana de la inflamación, y el 27% cree que los fármacos serán fármacos que serán más potentes por su mayor afinidad por el receptor.

Así, por ejemplo, los cambios en la formulación y el desarrollo de fármacos nuevos con acción antiinflamatoria y broncodilatadora, cuyo lugar de acción principal son las VAP, han supuesto una mejoría en la eficacia del tratamiento del asma.

### ¿Cómo ve el futuro de los antihistamínicos en el tratamiento de la rinitis alérgica en el año 2020?

**BASE: 113**





El tratamiento con antihistamínicos para la rinitis persistente es eficaz para disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento clásico para la rinitis consiste en la administración de antihistamínicos a demanda, pero existe suficiente evidencia de que el tratamiento prolongado ayuda a prevenir la aparición de asma moderada o grave.

Los antihistamínicos actúan bloqueando los receptores  $H_1$  e inhibiendo los efectos que la histamina induce al unirse a dichos receptores. Actuarían por un simple mecanismo competitivo, dificultando o impidiendo que la histamina se fije a su receptor.

La histamina es producida esencialmente por las células cebadas y los basófilos circulantes. En respuesta a la exposición a un antígeno se genera IgE que se une a receptores específicos (FcεR1) en dichas células. La unión del antígeno a la IgE desencadena una cascada compleja de reacciones intracelulares que culminan con la exocitosis y la liberación de histamina en tejidos. La unión de la histamina a receptores centrales y periféricos produce broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, estimulación de los nervios sensitivos y secreción de prostanoïdes pulmonares, entre otros efectos. Dichas acciones se manifiestan clínicamente con estornudos, rinitis, rinorrea, eritema, prurito y urticaria. En varios tejidos, existen al menos cuatro subtipos de receptores de histamina, pero la mayoría de las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata y de las reacciones alérgicas obedecen a la interacción entre la histamina y el receptor  $H_1$ .

La mayor parte de la actividad clínica de todos los antihistamínicos es consecuencia del bloqueo de los receptores  $H_1$ . El antagonismo de tales receptores reduce los síntomas asociados con las respuestas alérgicas. Sin embargo, se ha visto que los agentes más nuevos ejercen además efectos antiinflamatorios importantes, independientemente de la acción antihistamínica.

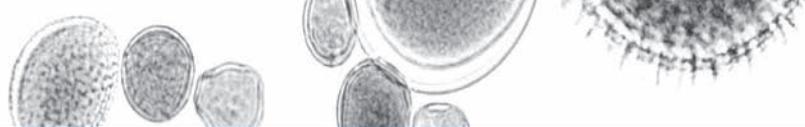
En general, los antihistamínicos de segunda generación (desloratadina, loratadina, fexofenadina, cetirizina y levocetirizina) tienen un perfil farmacocinético muy favorable; se distribuyen ampliamente en los tejidos, pero tienen una penetración escasa en el sistema nervioso central. Además, tienen una eliminación relativamente prolongada, lo cual permite administrarlos una vez por día<sup>51</sup>.

La selectividad de los anti- $H_1$  de segunda generación por los receptores  $H_1$  explica la ausencia de efectos adversos del uso de otros antihistamínicos. La desloratadina tiene una afinidad 60 veces mayor por los receptores  $H_1$  que por los receptores  $H_2$ . Igualmente, la fexofenadina y la levocetirizina en dosis terapéuticas se unen muy poco a otros receptores (tabla 3).

A los anti- $H_1$  se los considera agonistas inversos, ya que estabilizan al receptor en su estado inactivo, con lo cual se reduce la respuesta alérgica mediada por la histamina. Entre sus propiedades farmacodinámicas, cabe destacar<sup>52</sup>:

- Afinidad de unión. Los anti- $H_1$  de segunda generación se unen con gran afinidad y selectividad a los receptores  $H_1$ ; el tiempo de disociación es relativamente prolongado, un fenómeno que explica la eficacia y el efecto sostenido de estos fármacos en pacientes con síntomas alérgicos.

La desloratadina tiene mayor afinidad de unión al receptor en comparación con los otros anti- $H_1$  de segunda generación. En un estudio *in vitro*, la desloratadina mostró mayor actividad que la fexofenadina y la cetirizina.



**Tabla 3.** Tipos de antihistamínicos

Antihistamínicos sedantes	Medicamentos de alivio
· Clemastina	· Acrivastina
· Difenhidramina	· Levocetirizina
· Alimemazina	· Cetirizina
· Protemazina	· Ebastina
· Oxotomida	· Fexofenadina
· Ciproheptadina	· Loratadina
· Azatadina	· Mizolastina
· Tripolidina	· Terfenadina
· Dexclorfeniramina	· Desloratadina
	· Rupatadina
	· Mequitazina
	· Bilastina

- Selectividad del receptor. La secuencia del receptor  $H_1$  de histamina se parece en un 45% a la de los receptores muscarínicos, un fenómeno que explica la posibilidad de efectos anticolinérgicos, tal como se observa con los anti- $H_1$  de primera generación. Sin embargo, la afinidad de la desloratadina por los receptores muscarínicos es de 50 a 100 veces menor que por los receptores  $H_1$ ; en dosis terapéuticas, la desloratadina no ocasiona efecto antimuscarínico alguno clínicamente importante. Lo mismo sucede con la fexofenadina y la levocetirizina. Ninguno de estos tres fármacos interacciona con los canales de potasio, de manera que no inducen prolongación del intervalo QT.
- Efectos antiinflamatorios. En la respuesta alérgica precoz y tardía participan otros mediadores inflamatorios. En la fase temprana, la histamina, los leucotrienos, la bradiquinina, las citocinas y el factor activador de plaquetas son liberados por las células inflamatorias. Estos mediadores inducen un aumento de la permeabilidad vascular y una vasodilatación de la mucosa nasal que se refleja en edema y congestión. También son responsables de la aparición de otros síntomas alérgicos característicos (estornudos, prurito, rinorrea y síntomas oculares).

La respuesta alérgica tardía comienza de 2 a 4 horas después de la respuesta temprana y puede persistir hasta 24 horas. Las citocinas inflamatorias liberadas en las primeras horas de la reacción estimulan la adhesión de los glóbulos blancos al endotelio y la infiltración tisular con eosinófilos, neutrófilos y basófilos. Estas células liberan mayor cantidad de mediadores, que prolongan y acentúan la respuesta inflamatoria.

Los estudios farmacológicos mostraron que los anti- $H_1$  ejercen efectos antiinflamatorios. Por ejemplo, se observó que la desloratadina inhibe la producción de IL-4 y de IL-13 por los basófilos. La loratadina y la desloratadina inhiben la liberación de mediadores inflamatorios a partir de las células con receptores para la IgE. Por su parte, la desloratadina bloquea la liberación de mediadores proinflamatorios de los eosinófilos; también inhibe la expresión endotelial de la P-selectina y reduce la producción de



IL-6 e IL-8 en respuesta a la histamina. Asimismo, reduce la síntesis del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

La fexofenadina inhibe la liberación de la IL-6 por los macrófagos humanos y la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1. Diversos estudios mostraron efectos parecidos con la levocetirizina, aunque todavía no se comprende con precisión la relevancia clínica de todos estos efectos, aparentemente asociados con la inhibición del factor nuclear  $\kappa$ B, factor de transcripción que regula la síntesis de numerosas citocinas proinflamatorias. En este contexto, la potencia de los diversos fármacos es la siguiente: desloratadina > cetirizina > loratadina > fexofenadina.

El asma y la rinitis son enfermedades muy prevalentes que frecuentemente coexisten y la rinitis alérgica es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma. De ahí que las guías ARIA recomienden como estrategia terapéutica combinar el manejo de las vías respiratorias superiores e inferiores. La diseminación sistémica de la respuesta inflamatoria es el mecanismo más probablemente implicado en la interrelación entre nariz y bronquios.

Diversos trabajos han demostrado la mejoría clínica y de la inflamación que ocurre en los bronquios tras el tratamiento de la rinitis con corticoides, antileucotrienos y antihistamínicos. Algunos estudios han señalado que antihistamínicos como la loratadina y la cetirizina podrían mejorar de un modo variable los síntomas del asma en los pacientes con rinitis alérgica y que el tratamiento continuo con cetirizina podría reducir la frecuencia y la gravedad de los síntomas bronquiales<sup>53</sup>.

Los resultados del estudio AIR<sup>38</sup> indican que el 90% de los asmáticos recibió algún tratamiento farmacológico: combinación de CI con LABA (59,3%), antileucotrienos (31,5%), CI solos (24,3%), corticoides orales (4,3%) y otros fármacos (13,0%). El 91% de los individuos con rinitis recibió algún tratamiento: antihistamínicos (50,7%), corticoides tópicos nasales (38,2%), antileucotrienos (16%) y otros fármacos (1,4%).

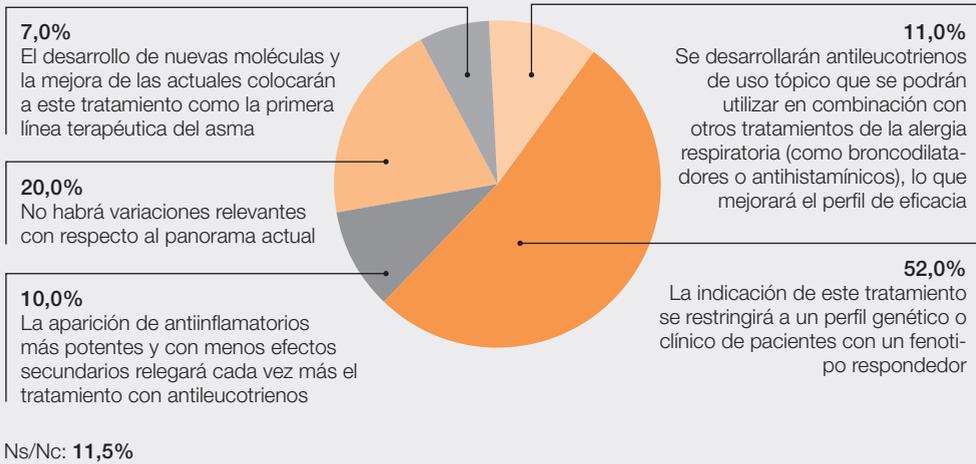
En los pacientes con comorbilidad asma-rinitis, se pautó con menor frecuencia la asociación CI-LABA (el 57,6 frente al 64,7%); se trataron con mayor frecuencia con CI (el 25,1 frente al 21,8%) y con antileucotrienos (el 32,4 frente al 28,8%) y se observó una mayor falta de tratamiento pautado (el 10,6 frente al 8,6%). No se observaron diferencias en cuanto al tratamiento con corticoides orales entre uno y otro grupo (el 4,2 frente al 4,4%).

En este sentido, pues, sería deseable el desarrollo de nuevas moléculas con efecto antihistamínico y antiinflamatorio, que permitirían, según el 40% de los encuestados, tratar de forma conjunta la rinitis y el asma. Entretanto, el uso de antihistamínicos con menos efectos secundarios parece ser, para un 37% de los expertos, la mejor opción.

**Los antileucotrienos están incluidos como tratamiento del asma en la mayoría de las guías clínicas nacionales e internacionales de referencia. ¿Cómo cree que será la evolución de este tratamiento en los próximos 10 años?**

Los antileucotrienos han demostrado que desempeñan un papel antiinflamatorio en pacientes asmáticos, al impedir los efectos de los leucotrienos bien por inhibición de su síntesis o bien por bloqueo de los receptores de los cisteinil-leucotrienos.

**BASE: 113**



En los últimos años se han sintetizado numerosos antileucotrienos, aunque muchos de ellos se han retirado por una eficacia escasa o por potenciales problemas de toxicidad. Las moléculas aprobadas para su uso en humanos presentan una actividad protectora contra la broncoconstricción inducida por estímulos específicos (ejercicio, hiperventilación de aire frío, inhalación de alérgenos e ingestión de aspirina en pacientes sensibles a este fármaco) y manifiestan una acción broncodilatadora aditiva a la de los agonistas  $\beta_2$ . Muchos estudios a medio y largo plazo han demostrado que los antileucotrienos inducen un aumento de los valores de la funcionalidad respiratoria, limitan el consumo de otros fármacos antiastmáticos y mejoran la calidad de vida.

Los antileucotrienos se pueden subdividir en cuatro clases, según el mecanismo de acción:

- Clase I: inhibidores de la FLAP (*five lipooxygenase activating protein*).
- Clase II: inhibidores de la 5-LO (lipooxigenasa).
- Clase III: antagonistas del leucotrieno B4 (LTB4).
- Clase IV: antagonistas de los cistenil-leucotrienos.

Las moléculas pertenecientes a las clases I y III, si bien han demostrado en algunos casos resultados interesantes por su potencia, especificidad y eficacia, se encuentran todavía en fase de experimentación y ninguna hasta el momento se ha utilizado en humanos.

Los leucotrienos se producen a partir del metabolismo del ácido araquidónico, ácido graso esencial de los fosfolípidos de membrana de muchos elementos celulares. El ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de membrana gracias a la acción de la fosfolipasa A2 se puede metabolizar mediante dos vías



enzimáticas principales: la ciclooxigenasa (COX), de la cual derivan las prostaglandinas y tromboxanos, y la lipooxigenasa, a través de la cual se forman los leucotrienos.

Mediante esta segunda vía metabólica, el ácido araquidónico se transforma por acción combinada de la 5-LO y de su proteína activante FLAP, en la membrana celular, en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico y en leucotrieno A4 (LTA4); este último compuesto resulta metabólicamente inestable y es transformado al interior de la célula en LTB4 y leucotrieno C4 (LTC4), respectivamente, por hidrólisis y síntesis.

Ambas moléculas son transferidas al espacio extracelular, donde el LTC4 es ulteriormente transformado de manera secuencial en LTD4 y LTE4; estos últimos tres compuestos, caracterizados por la presencia de un residuo de cistina, se denominan cistenil-leucotrienos o sulfidopéptidos-leucotrienos, y son distintos del LTB4 por estructura química y actividad biológica. Debido a que el LTE4 no sufre ulteriores procesos de metabolización y se elimina a través del hígado y el riñón, los niveles urinarios constituyen un índice fiable de la liberación global sistémica de los cistenil-leucotrienos.

Muchas observaciones clínicas y experimentales demuestran el papel de los leucotrienos en la patogénesis del asma:

- Las células inflamatorias presentes en las vías aéreas son capaces de producir leucotrienos.
- Los leucotrienos se encuentran aumentados en líquidos biológicos de pacientes asmáticos, en condiciones naturales o después de pruebas de provocación bronquiales.
- Los leucotrienos participan en la broncoobstrucción en los individuos asmáticos.

El papel de los antagonistas de los leucotrienos en el tratamiento del asma sigue siendo controvertido. Tienen la ventaja de su administración por vía oral, una o dos dosis diarias, y escasos efectos secundarios en dosis terapéuticas, aunque se ha descrito elevación de las enzimas hepáticas con zileutón (inhibidor de la 5-LO) y zafirlukast y han aparecido algunos casos de síndrome de Churg-Strauss que parecen no tener relación causal con estos fármacos, sino reflejar el desenmascaramiento de una vasculitis subyacente en los pacientes, cohibida por la administración de corticosteroides.

Actualmente los CI son la base del tratamiento de control del asma, pero se sabe que hay un porcentaje de pacientes que responden mejor a antileucotrienos. Una revisión sistemática de la literatura realizada por un grupo canadiense concluyó que existen dos condiciones en las cuales los antileucotrienos podrían tener una particular ventaja sobre otros fármacos: el asma inducido por el ejercicio y el asma inducido por aspirina<sup>54</sup>.

Una revisión del grupo colaborativo Cochrane puso de relieve que la adición de antileucotrienos a los CI parece equivalente a aumentar la dosis de estos últimos, aunque el poder de la revisión es insuficiente para confirmar la equivalencia de ambas opciones de tratamiento. En este sentido, numerosos ensayos clínicos han demostrado la poca o nula eficacia de los antileucotrienos sobre múltiples parámetros de control del asma, incluidos síntomas asmáticos diarios y nocturnos, porcentaje de días sin asma y necesidad de agonistas  $\beta_2$  o glucocorticoides orales cuando se utilizan en monoterapia.

Sin embargo, los resultados de un estudio recientemente publicado, el ELEVATE, diseñado para examinar las terapias de asma bronquial en instalaciones reales, indican que los antileucotrienos podrían propor-

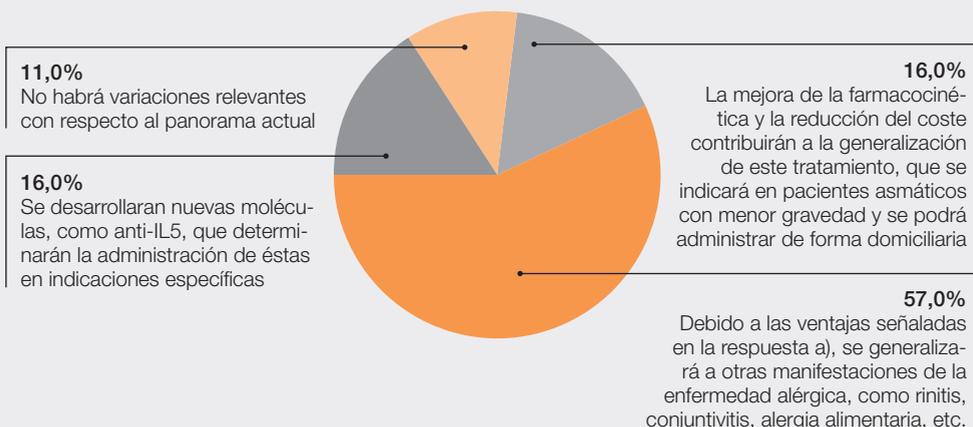
cionar una alternativa eficaz a los CI y a otros inhaladores cuando se usan junto con los inhaladores de esteroides y que podrían ser útiles para más del 80% de pacientes que tienen problemas al utilizar los inhaladores, que no pueden emplearlos debido a los efectos secundarios o no quieren recibir corticoides<sup>55</sup>.

Así pues, los estudios disponibles hasta la actualidad no demuestran evidencias fundadas respecto a la recomendación de antileucotrienos como única terapéutica del asma, pero proporcionan suficientes razones para considerar la administración de estos fármacos con CI en dosis bajas para mantener el control de pacientes con asma persistente moderada a grave.

La mitad de los profesionales encuestados opina que, ante la falta de evidencias rotundas, probablemente la indicación de los antileucotrienos quede restringida a un perfil genético o clínico de pacientes con un fenotipo respondedor. De hecho, puesto que desde su introducción resultó evidente que los pacientes mostraban una gran variabilidad de respuesta a los antileucotrienos, parece lógico atribuir esta variabilidad, al menos en parte, a polimorfismos en los genes implicados en la vía de la 5-LO. Se han descrito polimorfismos en el gen de la 5-LO, en el gen de la FLAP, en el gen de la LTC<sub>4</sub> sintetasa y en los genes de los receptores de leucotrienos cisteinílicos de tipo 1 y 2. El gen de la 5-LO y el LTC<sub>4</sub>S son los más estudiados y, aunque se han hallado asociaciones de ciertos polimorfismos con la gravedad del asma y con la respuesta a antileucotrienos, no han sido validadas por estudios posteriores en otras poblaciones<sup>24</sup>. El 20% de los encuestados cree que no habrá variaciones relevantes respecto al panorama actual, y el 18% confía en el desarrollo de nuevas moléculas, algunas de uso tópico, que permitirán su uso en combinación y situarán a estos fármacos en primera línea del tratamiento.

**Hace pocos años se introdujo como novedad del tratamiento del asma persistente un producto biológico, la anti-IgE, consistente en un anticuerpo monoclonal que bloquea la molécula de IgE. ¿Cuál es su opinión sobre lo que ocurrirá en el año 2020 con este tipo de tratamiento?**

**BASE: 113**



Ns/Nc: 11,5%



La respuesta inmunológica de las células Th2 se caracteriza por inducir, de forma conjunta y por medio de IL, una reacción humoral con sobreproducción de IgE y una reacción celular de predominio eosinófilo. De una forma patológica, la misma respuesta Th2, con su conjunto IgE/eosinofilia, es responsable del desarrollo de enfermedades respiratorias de carácter atópico como la rinitis, el asma o la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Así pues, las investigaciones dirigidas al desarrollo de tratamientos para las enfermedades alérgicas han seguido dos vías: la neutralización de las señales que impiden la producción de eosinófilos y la neutralización de la IgE libre. En la primera vía, el éxito ha sido limitado porque no se ha logrado desarrollar un fármaco que mejore la hiperrespuesta bronquial de los enfermos. La segunda vía, en cambio, ha obtenido mejores resultados<sup>56</sup>.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (rhuMAb-E25), un 95% de origen humano (anticuerpo IgG1 humano) y 5% de origen murino, que se une al tercer dominio de la región constante de la cadena pesada de la IgE, el dominio C3e (sitio de unión del receptor FcεRI), bloqueando la unión de la IgE al receptor FcεRI de mastocitos y basófilos y evitando la degranulación de los mastocitos. El omalizumab interrumpe la reacción alérgica, independientemente de cuál sea el alérgeno, y bloquea la IgE libre, de forma que le impide unirse a sus receptores celulares y poner en marcha la cascada de mediadores de la inflamación alérgica. Además, presenta otros efectos biológicos de especial interés, como disminuir la expresión de los receptores de membrana para la IgE y la infiltración eosinófila bronquial.

Según la última actualización de la guía GINA, el omalizumab es una opción terapéutica limitada a pacientes con niveles séricos elevados de IgE. Actualmente está indicado en casos de asma alérgica grave que no se pueden controlar con CI, a pesar de haber probado diferentes dosis de tratamientos concurrentes. En niños con asma moderada a grave, omalizumab también ha demostrado ser eficaz.

Sin embargo, un estudio reciente, llevado a cabo en niños que vivían en áreas urbanas, ha demostrado que el omalizumab era igual de eficaz en todos los niveles de gravedad del asma y en todas las edades evaluadas. La adición de omalizumab redujo significativamente los síntomas de la enfermedad en un mes en vez de en tres meses, como se había informado con anterioridad, y disminuyó las exacerbaciones del asma durante el otoño<sup>57</sup>.

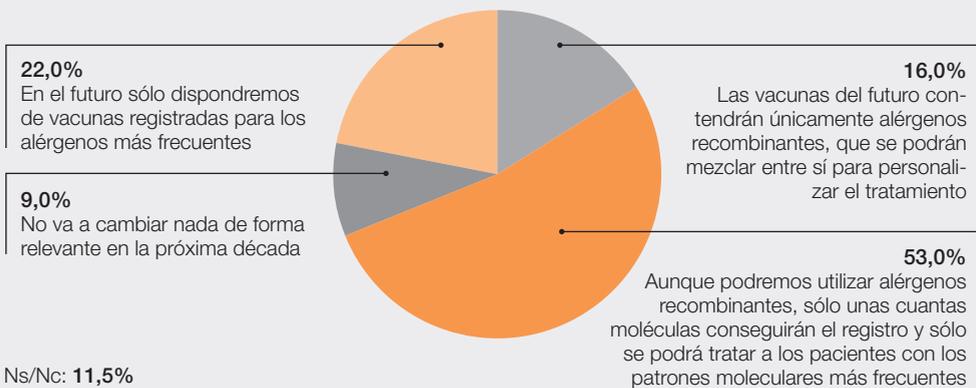
El tratamiento con omalizumab es caro y requiere inyecciones regulares y observación después de cada inyección. No obstante, un análisis de coste-beneficio sugirió que, a pesar de su precio, supondría un ahorro si se administra en niños con cinco o más ingresos hospitalarios y una acumulación de 20 días o más de ingreso<sup>58</sup>.

La mayoría de encuestados opina que, en el futuro, si se logra mejorar la farmacocinética y la reducción del coste, se podría generalizar este tratamiento, que se indicaría en pacientes asmáticos con menor gravedad y se podría administrar de forma domiciliaria.

Pero, además, puesto que los ensayos clínicos han demostrado su utilidad clínica en la mayoría de las enfermedades alérgicas, su uso podría extenderse a otras indicaciones, como la rinitis y la dermatitis atópica. No obstante, por ahora su precio alto hace que se reserve para los casos de asma de mayor gravedad y mala respuesta al tratamiento convencional.

En la actualidad, la prescripción de la inmunoterapia específica se considera un tratamiento personalizado. ¿Cómo cree que afectará en el futuro la aplicación de los avances en investigación y la normativa de las distintas agencias de control del medicamento en la evolución de este tratamiento?

BASE: 113



La inmunoterapia en enfermedades alérgicas se utiliza desde los inicios del siglo xx, pero sólo desde hace tres décadas aproximadamente se dispone de certezas sobre sus indicaciones precisas, su eficacia clínica y sus mecanismos de acción. La evolución que ha experimentado esta terapéutica viene ligada a los avances en los conocimientos de la inmunología y, más concretamente, a los de los mecanismos de las enfermedades alérgicas.

Por inmunoterapia se entiende la administración por vía subcutánea, nasal o sublingual, de dosis repetidas de una sustancia alérgica correctamente estandarizada, en cantidades crecientes, en pacientes con enfermedades mediadas por IgE. El objetivo es modificar la respuesta inmunitaria e inducir un estado de tolerancia a la exposición alérgica, con la consiguiente disminución de los síntomas alérgicos y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alérgenos.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia con alérgenos consiste en el cambio de la respuesta inmune de un paciente a un alérgeno específico de una respuesta predominantemente alérgica de los linfocitos T (Th2) a una respuesta «no alérgica» de los linfocitos T (Th1). Las células Treg controlan negativamente la respuesta inmune alérgica, en parte, mediante la liberación de IL-10 y *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ . La IL-10 provoca un cambio de IgE alérgeno-específica a IgG4 alérgeno-específica, mientras que el TGF- $\beta$  incrementa los niveles de IgA alérgeno-específica. Con la inmunoterapia de alérgenos, el aumento estacional de los niveles de IgE alérgeno-específica se satura, mientras que es mayor la producción de IgG4 alérgeno-específico de protección.



La inmunoterapia ha demostrado eficacia en el tratamiento de la rinitis, la conjuntivitis y el asma de origen alérgico y en la hipersensibilidad a venenos de insectos.

La inmunoterapia es específica: se dirige únicamente al tratamiento de la alergia causada por la sustancia a la que se vacuna, pero tiene efectos beneficiosos para la alergia en general, ya que puede evitar la aparición de otras alergias.

Su uso debe estar estrictamente reservado al especialista en alergia e inmunología, con conocimiento de sus precisas indicaciones y del riesgo-beneficio de su aplicación. La resolución de algunas cuestiones abiertas podría contribuir a optimizar los beneficios de esta modalidad terapéutica. La extensión de su uso a un mayor número de alérgenos, nuevas formas de inmunoterapia y la determinación de un parámetro objetivo que ayude a la monitorización y certificación de la eficacia son aspectos que deberá resolver la ciencia en un futuro cercano. Asimismo, son necesarios estudios confirmatorios de la eficacia de la inmunoterapia en los primeros años de la vida, en los que ocurren fenómenos inmunológicos y fisiopatológicos clave para el pronóstico final del enfermo alérgico.

El uso de alérgenos recombinantes ha sido muy útil para estudiar los mecanismos implicados en la alergia, ya que ha permitido trabajar con moléculas definidas con características moleculares, inmunológicas y biológicas conocidas. Los alérgenos recombinantes se pueden producir como moléculas que mimetizan exactamente las propiedades de los alérgenos naturales (por ejemplo, alérgenos recombinantes tipo silvestre), como variantes modificadas con propiedades ventajosas como la reducción de la actividad alérgica o el aumento de la inmunogenicidad, o como moléculas híbridas que semejan epitopos de varios y diferentes alérgenos para incluir los epitopos relevantes de fuentes alérgicas complejas. Las vacunas basadas en alérgenos recombinantes no contienen componentes irrelevantes o indeseados y en un principio se pueden hacer a la medida del perfil de sensibilización del paciente y su sensibilidad. La mayoría de los alérgenos recombinantes se pueden expresar en grandes cantidades en *Escherichia coli* o células de insectos a bajo coste sin riesgo de contener materiales infecciosos.

La tecnología de ADN recombinante ofrece una gran ventaja sobre las modificaciones químicas tradicionales para la preparación de derivados de alérgenos hipoalérgicos definidos. Se han desarrollado derivados de alérgenos hipoalérgicos bien caracterizados para la mayoría de los alérgenos más comunes. Dichas moléculas se pueden diseñar de acuerdo con las diferentes estrategias de vacunación o inducción de tolerancia para cubrir todos los epitopos de células T relevantes y para preservar la capacidad para inducir respuestas benéficas de anticuerpo IgG. Se ha publicado una revisión de las múltiples posibilidades para producir nuevos tipos de modificaciones alérgicas para la mejoría de la inmunoterapia y eventualmente el tratamiento profiláctico<sup>59</sup>.

Los estudios clínicos realizados con vacunas basadas en alérgenos recombinantes-silvestres y derivados hipoalérgicos modificados genéticamente indican que estas moléculas se pueden utilizar para inmunoterapia para fuentes alérgicas que contienen un alérgeno predominante, así como complejos de fuentes alérgicas, siempre que se hayan identificado e incluido en la vacuna los alérgenos relevantes<sup>60</sup>.

Dos estudios en 2005 evaluaron el uso de extractos de polen de tipo salvaje recombinantes en pacientes con rinitis alérgica. El primero utilizó una mezcla de cinco diferentes alérgenos recombinantes de hierba Timothy en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 62 pacientes con rinitis alérgica. Los pacientes se trataron con inyecciones subcutáneas durante 18 meses. Los que recibieron el tratamiento recombinante en comparación con placebo tuvieron un descenso del 36% tanto en los síntomas como

en el empleo de medicamentos durante la temporada de pastos. Para la primera temporada de polen, existió cierta mejora en las puntuaciones de la calidad de vida en los pacientes que recibieron tratamiento activo y se observaron mejoras significativas en cinco de siete dominios en la segunda temporada de polen. El tratamiento activo condujo a un aumento en los niveles de IgG1 específica de la hierba y un aumento de 4.000 veces en los niveles de IgG4, sin cambios en los niveles de IgE específica de alérgeno. Aproximadamente el 1% de las inyecciones de alérgeno recombinante de hierbas llevó a reacciones sistémicas.

El segundo fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparaba la vacuna alérgica del polen de abedul recombinante, el extracto de polen de abedul estándar y el alérgeno natural purificado de polen de abedul y frente a placebo en 134 pacientes con alergia al abedul. Los pacientes se trataron con inyecciones subcutáneas durante dos años. Los tres grupos activamente tratados demostraron una mejoría similar de los síntomas, el uso de medicamentos y la reactividad de la prueba cutánea en ambas estaciones de polen, en comparación con lo observado en el grupo de pacientes controlados con placebo. En los pacientes tratados con alérgenos recombinantes hubo un incremento mayor en los niveles de IgG Bet v1 y una disminución mayor de la reactividad de la prueba cutánea que en los pacientes tratados con extracto de abedul estándar o purificado.

Otras técnicas para crear extractos hipoalérgicos son la creación de mutaciones puntuales en el sitio de unión de IgE para reducir la alergenicidad y mantener la estructura general del alérgeno. Otro procedimiento consiste en la fusión de los alérgenos más importantes, como el veneno de abeja de Api m 1 y Api m 2, para eliminar epítomos de células B y preservar los epítomos de células T. Los alérgenos hipoalérgicos de polen de árboles y de ácaros se producen por medio de transposición de ADN para mantener los epítomos de células T, pero disminuyen la alergenicidad de la sustancia.

A pesar de todos estos avances, la opinión generalizada es que en el futuro sólo se dispondrá de vacunas para los alérgenos más frecuentes, de modo que, incluso con el desarrollo de nuevos alérgenos recombinantes, solamente algunas moléculas conseguirán el registro y, por tanto, únicamente los pacientes con los patrones moleculares más habituales podrán ser tratados.

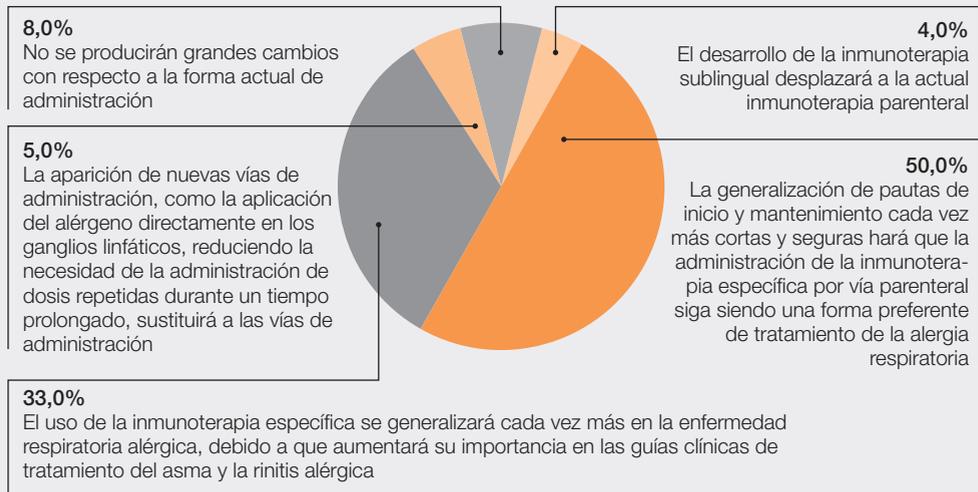
Hoy por hoy, las recomendaciones GINA indican que los beneficios de la inmunoterapia se deben contrastar con los riesgos de reacciones adversas y el inconveniente del prolongado ciclo de inyecciones. Asimismo, indican que la inmunoterapia específica sólo debe considerarse después de haber adoptado medidas estrictas de evitación ambiental de alérgenos y de intervención farmacológica que haya incluido corticoides.

**Uno de los problemas de la inmunoterapia es el modo de administración, que requiere dosis repetidas durante largos periodos de tiempo. ¿Cómo cree que se administrará la inmunoterapia en el futuro?**

La vía clásica de administración de inmunoterapia es la vía subcutánea, cuya eficacia y seguridad se ha demostrado en numerosos estudios, pero plantea varios inconvenientes, como la aparición de efectos adversos, la necesidad de inyecciones en cada aplicación y el desplazamiento del paciente a un centro sanitario para su administración. Por estas razones y por la necesidad de nuevas alternativas en el terreno de la inmunoterapia, se han buscado nuevas vías de administración que pudieran minimizar los efectos adversos y fueran además más cómodas. Hasta la fecha se han investigado las vías oral, nasal, bronquial, epicutánea, intraepitelial, intralinfática y sublingual.



**BASE: 113**



- Inmunoterapia bronquial: debido a la imposibilidad de demostrar su eficacia y al pobre balance riesgo-beneficio, su uso se ha abandonado.
- Inmunoterapia nasal: los resultados han sido poco consistentes y actualmente está en desuso.
- Inmunoterapia oral: desde su inicio los resultados de eficacia obtenidos fueron negativos o como mínimo controvertidos. Se consiguieron demostrar cambios inmunológicos tanto locales como sistémicos, pero la eficacia clínica era parcial y únicamente con dosis altas de alérgeno.
- Inmunoterapia sublingual: es la inmunoterapia local más ampliamente extendida en la actualidad en Europa. En esta modalidad, el alérgeno se mantiene debajo de la lengua uno o dos minutos y después se ingiere o se escupe. La inmunoterapia sublingual se administra generalmente en dos fases. En la fase de inicio, se administra el extracto en dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar aquella que se ha propuesto como dosis terapéutica eficaz. En la fase de mantenimiento, la dosis máxima alcanzada en la fase de inicio se administra entre dos y tres veces por semana durante un período de tres a cinco años.

La eficacia de la inmunoterapia sublingual se ha demostrado tanto en el tratamiento de la rinitis como en el del asma bronquial y tanto en niños como en adultos.

No existe un período de tiempo definido para mantener el tratamiento, aunque suele recomendarse como tiempo óptimo de tres a cinco años para obtener los máximos beneficios; una duración inferior a los tres años se asocia a un mayor índice de recaídas. Antes del primer año de tratamiento ya pueden observarse los efectos positivos de la inmunoterapia.

Entre 1986 y junio de 2009, se publicaron 60 estudios doble ciego, controlados con placebo, de ensayos clínicos aleatorizados, y 48 tuvieron resultados positivos a favor de la inmunoterapia sublingual, mientras que 12 fueron total o casi totalmente negativos. Los metaanálisis actuales favorecen esta modalidad terapéutica en pacientes pediátricos con asma, rinitis alérgica y adultos con rinitis alérgica.

A pesar de estos datos, la mayoría de los especialistas consultados opina que la vía subcutánea seguirá siendo la principal vía de administración de la inmunoterapia. Las principales complicaciones asociadas al uso de esta vía son las reacciones locales y el choque anafiláctico. Esto se debe, en parte, a que la dosis necesaria para producir una mejoría es muy superior a la que puede producir una reacción al principio del tratamiento. Por ello, se necesitan pautas largas de tratamiento, durante las cuales el alérgeno se inyecta en cantidades pequeñas, pero de forma creciente, hasta lograr una dosis de mantenimiento óptima. Para reducir los posibles efectos secundarios, se han usado métodos que producen una liberación más lenta de los alérgenos, como es la adsorción con hidróxido de aluminio. Para solucionar algunos de los problemas asociados con la alergenidad de las vacunas alérgicas, se han ideado varias formas de atenuar ésta, pero manteniendo su inmunogenicidad y eficacia. Los métodos más usados actualmente son la polimerización con formaldehído y glutaraldehído.

Otro método desarrollado recientemente es el proceso de despigmentación, que en conjunción con la polimerización con glutaraldehído produce alergoides de segunda generación.

El futuro de la inmunoterapia estará determinado por una mayor precisión diagnóstica del origen de la sensibilización de un paciente. Las técnicas de diagnóstico molecular permitirán identificar el agente alérgeno desencadenante de la reacción alérgica y además sus componentes alérgicos específicos, por lo cual las futuras vacunas estarán dirigidas con mayor precisión. La vía subcutánea seguirá siendo, para la mayoría de los profesionales encuestados, la forma preferente de tratamiento de la alergia respiratoria, gracias a la generalización de pautas de inicio y mantenimiento cada vez más cortas y seguras, aunque la inmunoterapia sublingual es ahora aceptada como una alternativa a la inmunoterapia subcutánea y se ha introducido recientemente en la práctica clínica.

A pesar de la eficacia ampliamente demostrada de la inmunoterapia, en España, menos de la mitad de los alérgicos sigue este tratamiento correctamente. En la mayor parte de los casos la falta de adherencia del paciente a la inmunoterapia se debe a la escasez de educación o conocimiento sobre su enfermedad y tratamiento, lo que crea desconfianza y no ayuda a que el paciente implemente el tratamiento en su rutina y, en consecuencia, no siga las pautas recomendadas. Entre los que inician el tratamiento, al año sólo lo continúan seis de cada diez pacientes y, a largo plazo, la mitad de los pacientes restantes ha abandonado. De todos modos, un 33% de los encuestados cree que la inmunoterapia específica se acabará generalizando en la enfermedad respiratoria alérgica, debido a que aumentará su importancia en las guías de tratamiento del asma y la rinitis alérgica.

Una adecuada inmunoterapia va ligada a cuatro factores: selección del paciente, vacunas de calidad, dosis óptima y adecuada duración del tratamiento. Si la vacuna se administra correctamente, está perfectamente identificado el agente causante de la alergia, establecidas las dosis necesarias, el tiempo adecuado y el paciente sigue adecuadamente el tratamiento prescrito por el alergólogo, se puede lograr la desaparición completa de los síntomas de la patología alérgica.

La Declaración Europea sobre Inmunoterapia destaca la insostenibilidad de mantener sólo un tratamiento sintomático que no trate la causa de la alergia y aboga por el incremento del acceso de los pacientes a este tratamiento y por el aumento de los recursos para la investigación en este campo.



## INVESTIGACIÓN

Dr. Joaquín Quiralte.

Unidad de Alergología. Complejo Hospitalario de Jaén

Podríamos definir la investigación en sentido amplio como cualquier actividad desarrollada de forma sistemática con el fin de ampliar e innovar en un campo del conocimiento. En el área de la salud, supondría responder a preguntas no resueltas relacionadas con la salud de un grupo o comunidad.

La investigación no es la mera recogida de datos, sino que nace de una hipótesis y con unos objetivos específicos y utiliza instrumentos de medida concretos y reproducibles, con una metodología que permita contrastar empíricamente dichas hipótesis y rechazar o aumentar el grado de corroboración de las teorías aceptadas en ese momento.

Cualquier centro asistencial de calidad debe distinguirse por su producción científica e investigadora. Las funciones asistencial, docente e investigadora están indisolublemente unidas, aunque cada profesional tenga grados de implicación diferentes en cada una de dichas actividades.

La gestión de la investigación en alergología necesariamente deberá contemplar cuatro aspectos fundamentales en el futuro:

### 1. La identificación de las oportunidades de investigación e innovación

La sociedad demandará en el futuro que la gran cantidad de conocimiento científico básico se traduzca en mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las enfermedades. El objetivo esencial será fomentar la investigación traslacional aplicando los descubrimientos de la ciencia biomédica básica a la práctica clínica. Esto requerirá entrenamiento y recursos específicos y conllevará la creación de nuevos centros, de grupos de investigadores y, sobre todo, de un modelo organizativo de las instituciones sanitarias, universitarias y empresariales que se oriente a cumplir este objetivo.

### 2. El diseño de proyectos de investigación transnacional

La expansión de las actividades de I + D (investigación y desarrollo) es consecuencia del aumento de la competencia global y regional, que obliga a los países a innovar cada vez más y a buscar el desarrollo de nuevos productos y servicios, con menores costes.

Dicho proceso se materializará a través de la inversión directa de los diferentes organismos públicos que gestionan el I + D y de las alianzas tecnológicas entre otras entidades públicas y privadas de carácter nacional y transnacional, formando parte de una tendencia organizativa y estratégica más general. Esta tendencia se ha ido acentuando fuertemente a lo largo del último quinquenio y persistirá en el futuro.

### 3. Cogestión/coadministración de los recursos financieros

El gran avance experimentado por la investigación biomédica en España ha sido posible gracias al aumento significativo de las inversiones en investigación, desarrollo e innovación (I + D + i), las cuales se han multiplicado por seis en los últimos 20 años. El porcentaje de producto interior bruto que España destina a I + D + i es del 1,10%, frente al 1,93% de la media de la Unión Europea.

Estos porcentajes se alcanzan gracias, principalmente, al esfuerzo del sector público (un 54% público), asociado al esfuerzo del sector privado (un 46%). El objetivo de la Comisión Interministerial de Ciencia

y Tecnología es aumentar en el futuro la aportación privada e ir incrementando esta proporción paulatinamente. Por tanto, la sostenibilidad financiera de la investigación pasará forzosamente por incentivar la participación de la iniciativa privada en el proceso de innovación biotecnológica y su implicación como actor indispensable y motor de la verdadera transformación socioeconómica.

El capital humano es la base fundamental de cualquier programa o plan de investigación. Deberán constituirse los instrumentos para planificar una trayectoria científica atractiva para los profesionales de los sistemas de salud como parte consustancial de su actividad asistencial, en consonancia con la planificación europea, nacional y autonómica.

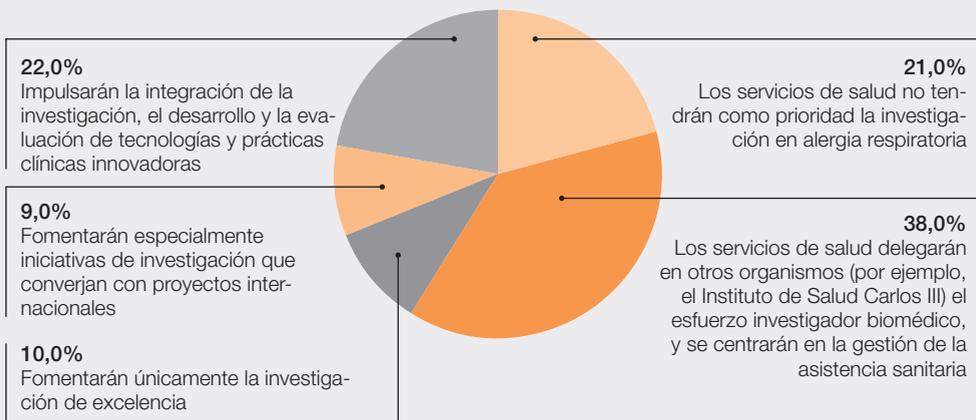
Esta estrategia deberá dirigirse a promover el talento y la creatividad entre los profesionales y ofrecer oportunidades de formación, incorporación, estabilidad y promoción.

#### 4. La difusión de la investigación al ciudadano

El ciudadano es el centro del sistema sanitario y sus opiniones y la satisfacción de sus expectativas son las bases que determinarán nuestras actuaciones. Por este motivo, será necesario acercar a la población las actividades científicas y los desarrollos tecnológicos, promoviendo su sensibilización y confianza como factor de cambio social y económico. La difusión de las actividades científicas ha de llevarse a cabo con la prudencia necesaria, con el fin de evitar que se generen falsas expectativas en la sociedad.

#### En relación con el futuro de la investigación de la alergia respiratoria en los diferentes servicios de salud, ¿con cuál de las siguientes afirmaciones está más de acuerdo?

**BASE: 113**



Ns/Nc: 11,5%



La investigación biomédica constituye, dentro de la investigación, uno de los componentes más importantes del conocimiento en el siglo XXI, tanto desde el punto de vista conceptual como por su potencial aplicación práctica.

El fomento de la investigación biomédica es un elemento estratégico imprescindible en cualquier política científica que se marque como objetivo mejorar la salud de los ciudadanos. Pero, además, la investigación biomédica de vanguardia y calidad puede ser la base para la generación de riqueza y desarrollo social, por medio de la transferencia de los conocimientos generados al desarrollo de tecnologías y recursos que puedan implantarse en el sector productivo.

Por otra parte, la integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como un cuidado más ético y eficiente de los pacientes.

La investigación biomédica es una materia muy compleja no sólo por su carácter multidisciplinar, sino también por la diversidad de los agentes que participan: las unidades de investigación en centros públicos, los laboratorios de alto nivel propios de la industria farmacéutica, las nuevas empresas del emergente sector de las tecnologías sanitarias, la biotecnología y las compañías en el sector de las comunicaciones.

Por ello, el impulso de la investigación biomédica comporta una responsabilidad compartida de las autoridades, los investigadores y los gestores sanitarios en el compromiso colectivo de capitalizar las ventajas derivadas de la globalización de la investigación científica<sup>61,62</sup>.

Dicho compromiso a favor de la alianza entre la ciencia y la industria hará posible la relación directa y recíproca que ha de existir entre investigación, salud, productividad y desarrollo económico para que redunde en el bienestar social y económico colectivo.

En este contexto, la política de I + D + i cobra especial relevancia. Los retos de la investigación relacionada con la salud contemplados en el Plan Nacional de I + D + i son:

- La creación de institutos de investigación sanitaria, cuya finalidad es la potenciación de la investigación traslacional alrededor de las necesidades de la salud y la apertura de la investigación en los hospitales a través de estructuras eficientes. Los institutos se crean a través de la asociación a los hospitales del Sistema Nacional de Salud, de las universidades y otros centros (los hospitales universitarios son el núcleo básico).
- Las redes de investigación: son estructuras organizativas formadas por un conjunto de centros y grupos de investigación en biomedicina de carácter multidisciplinar, financiadas a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) con un proyecto científico común.
- Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER): son centros de investigación traslacional, de carácter multidisciplinar y multiinstitucional, donde se integra la investigación básica, clínica y poblacional con personalidad jurídica propia. Se encuentran compuestos por universidades, centros de investigación, hospitales, comunidades autónomas y el ISCIII.

- Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER): nueva entidad en materia de ensayos clínicos. El CAIBER pretende desarrollar programas de investigación clínica y ensayos clínicos en pacientes.

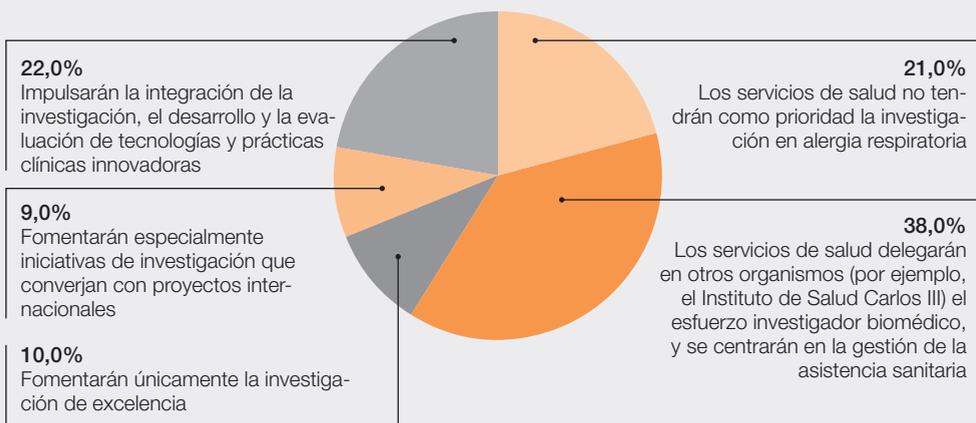
En este marco, ha de desempeñar un papel relevante el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), una red de investigación multidisciplinaria y multiinstitucional en enfermedades respiratorias apoyadas por el ISCIII y el antiguo Ministerio de Ciencia e Innovación (recientemente integrado en el Ministerio de Economía y Competitividad), cuyo objetivo es promover y facilitar la investigación de las enfermedades respiratorias, por medio del fomento de la investigación de excelencia y su traslación rápida y segura a la práctica clínica.

Creado en 2007, el CIBERES reúne a alrededor de 400 investigadores de nueve comunidades autónomas que trabajan conjuntamente en numerosos proyectos y programas corporativos de investigación: cáncer de pulmón, apneas del sueño, fibrosis pulmonar, asma, lesión pulmonar aguda, tuberculosis, neumonías, EPOC y nuevas dianas terapéuticas.

Dada la complejidad y el coste de la investigación, más de la mitad de los encuestados cree que es muy probable que los sistemas de salud no tengan como prioridad la investigación en alergia respiratoria, y que prefieran dejar en manos de otros organismos como el ICIII el esfuerzo investigador biomédico para centrarse en la gestión de la asistencia sanitaria, aunque el 22% de los expertos confía en que impulsarán la integración de la investigación, el desarrollo y la evaluación de tecnologías y prácticas innovadoras.

### En relación con las tendencias en la investigación en alergia respiratoria, ¿qué cree usted que ocurrirá en los próximos años?

**BASE: 113**



Ns/Nc: 11,5%



La WAO, en el *Libro blanco de la alergia*, señala que, en muchas partes del mundo, existe una escasez de información epidemiológica publicada sobre la incidencia global de las enfermedades alérgicas y, en particular, sobre algunas patologías específicas. Así, hay poca información sobre asma grave, anafilaxia, alergia alimentaria, alergia a picadura de himenópteros, alergia a medicamentos y casos complejos de enfermedad alérgica multiorgánica. Los datos relativos a algunos de estos trastornos están disponibles en pocos países, pero sólo referidos a ciertos grupos de edad. Por esta razón, la WAO recomienda que todos los países realicen estudios epidemiológicos que les permitan establecer la verdadera carga de las enfermedades alérgicas, del asma y de las patologías inmunodeficientes primarias y secundarias. Este primer paso es esencial para garantizar una atención médica correcta y una cartera de servicios de salud adecuada para satisfacer tanto las necesidades actuales como las futuras.

Asimismo, detecta una falta de información sobre los alérgenos de interior y exterior que causan patología alérgica y dificultades para acceder a los datos que evidencian cómo los contaminantes son responsables de causar o agravar las enfermedades alérgicas y el asma. Recomienda, en consecuencia, identificar los alérgenos de interior y exterior, así como los contaminantes que causan y agravan las enfermedades alérgicas y, cuando sea posible, cuantificarlas y establecer su localización geográfica.

Resulta, pues, de interés identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar sensibilización alérgica, al objeto de adoptar medidas de prevención que en muchos casos son sencillas, baratas y muy eficaces.

Sin embargo, la opinión prevalente entre los facultativos preguntados es que la investigación se centrará en los próximos años principalmente en la búsqueda de marcadores que permitan identificar los factores pronóstico de la enfermedad respiratoria y la respuesta al tratamiento. Sólo un 20% cree que aumentarán los fondos que la industria farmacéutica dedicará a la investigación, con el consiguiente desarrollo de fármacos nuevos. Por el contrario, un 25% prevé que la investigación pública en alergología será marginal o inexistente.

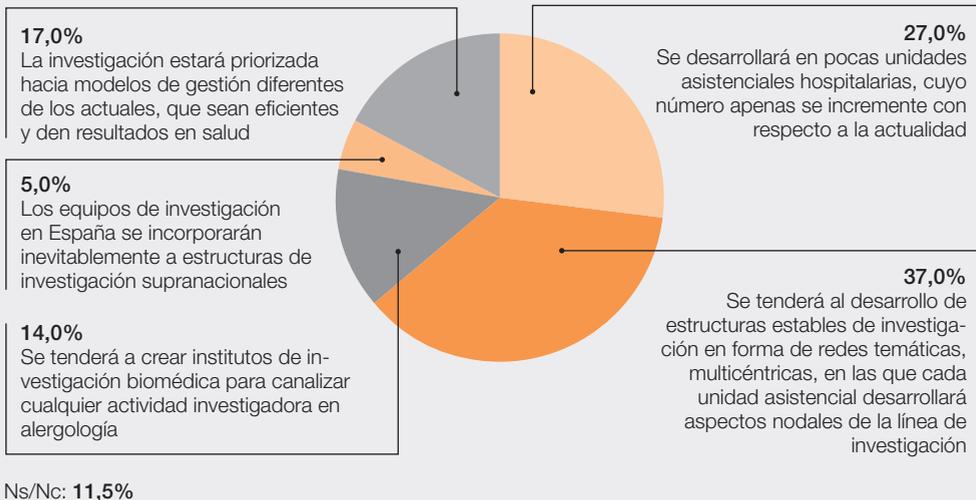
### ¿Cómo va a ser en el futuro la investigación en alergología?

La alergología es una especialidad médica con una evidente base científica y firmemente consolidada en la mayoría de los hospitales de los sistemas sanitarios de las diferentes comunidades autónomas. Es bien sabido, no obstante, que realizar investigación en España no es una empresa fácil. Ya el Programa Ingenio 2010, elaborado por el Gobierno español, reconocía que España presentaba un considerable retraso con la Unión Europea en materia de I + D + i, tanto en lo que se refiere a la inversión total en I + D sobre el producto interior bruto como en la participación empresarial en la financiación de esta inversión. Y no parece probable que, dada la actual coyuntura económica, la investigación se expanda en España en ningún área en los próximos años.

La opinión más compartida por los especialistas es que se tenderá a canalizar la investigación en pocas unidades asistenciales hospitalarias o en institutos biomédicos de investigación, o a desarrollar estructuras estables de investigación en forma de redes temáticas, multicéntricas, en las que cada unidad asistencial desarrollará algunos aspectos de la línea de investigación.

Esto coincide con el espíritu del VII Programa Marco (PM) europeo, que refuerza el interés hacia la creación de grupos de colaboración y hacia la investigación coordinada.

**BASE: 113**



Sus objetivos se centran principalmente en lanzar iniciativas tecnológicas europeas, crear centros europeos de excelencia con amplia colaboración, estimular la creatividad de la investigación mediante la competición entre equipos europeos, desarrollar infraestructuras en investigación y mejorar la coordinación de programas de investigación estatales.

La salud se sitúa como la primera de las prioridades temáticas del VII PM, con el objeto de mejorar la salud de los ciudadanos, aumentar la competitividad de las industrias relacionadas con la salud y hacer frente a problemas sanitarios mundiales.

Algunas redes temáticas que se ocupan de la alergología y que están funcionando en España son CIBERES y la Red Temática de Investigación Cooperativa de Reacciones Adversas a Alérgenos y Fármacos en España.

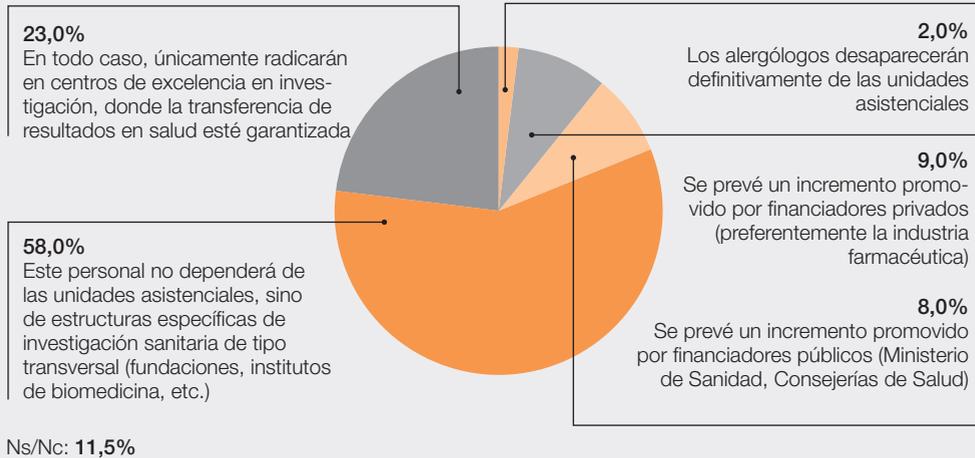
### Con respecto a la incorporación a las unidades asistenciales de alergólogos específicamente dedicados a la investigación biomédica, ¿qué cree que ocurrirá en los próximos años?

La potenciación de los recursos humanos en I + D + i se ha constituido en los últimos años como uno de los pilares clave para promover y asegurar el desarrollo de una investigación de calidad, así como para impulsar el crecimiento tanto cuantitativo como cualitativo de los centros de investigación e instituciones donde se desarrolla dicha investigación.

Sin unos recursos humanos suficientes y de calidad no será posible llevar a cabo una dinamización de la actividad investigadora, la cual forma parte de las estrategias de mejora de los sistemas sociosanitarios al reforzar, a través de la generación de nuevo conocimiento y del análisis de los resultados obtenidos



**BASE: 113**



orientados a la resolución de los problemas de salud de la sociedad, las políticas de prevención, promoción de la salud y de calidad asistencial para una mejor calidad de vida de la población.

Sin embargo, dada la probable tendencia a crear estructuras organizativas formadas por un conjunto de centros y grupos de investigación en biomedicina de carácter multidisciplinar, dependientes de fundaciones o institutos de biomedicina, la mayoría de los profesionales opina que el personal investigador integrado en las unidades asistenciales no dependerá de las unidades asistenciales, sino de estructuras de investigación sanitaria de tipo transversal.

### Respecto a la relación entre la investigación en alergia respiratoria y los ciudadanos, ¿qué cree que ocurrirá en los próximos años?

La investigación biomédica en nuestro país es el sector de I + D que más se ha visto perjudicado por la actual crisis económica, porque la industria farmacéutica, que es clave en el desarrollo de los ensayos clínicos y de otras iniciativas de investigación básica y clínica, está siendo sometida a importantes restricciones y ha optado por minimizar sus inversiones en este ámbito.

La crisis económica exige priorizar y optimizar recursos; por ello, es necesario rediseñar y reinventar la forma en la que se hace esta investigación, y buscar una mayor utilidad y la rápida traslación a la práctica clínica.

Y aunque la mayoría de los encuestados opina que la participación ciudadana puede favorecer el desarrollo de la investigación en determinadas áreas, entre éstas no se encontrará, probablemente, la alergología, ya que se perciben como más prioritarias áreas como la oncología y las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

**BASE: 113**

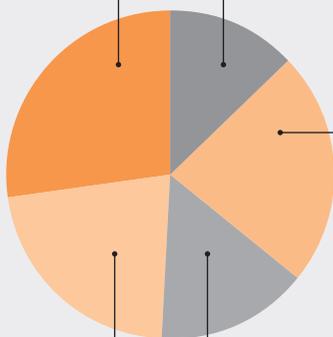
**27,0%**

El impacto de la crisis económica de 2007 modificará la percepción que los ciudadanos tienen globalmente de la investigación biomédica y determinará la instauración de políticas que reduzcan los fondos destinados a investigación

**22,0%**

Las demandas de los ciudadanos en otras áreas de salud más prioritarias (oncología, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, etc.) modificarán el desarrollo de la investigación en alergia respiratoria

Ns/Nc: **11,5%**



**13,0%**

Los ciudadanos no participarán con sus opiniones en el desarrollo de las diferentes áreas de investigación en alergia respiratoria

**23,0%**

La participación ciudadana en las diferentes estructuras de salud serán definitivas para el desarrollo de líneas de investigación en alergia respiratoria que determinen resultados en salud

**15,0%**

Los equipos investigadores en alergia respiratoria tendrán estructuras estables para la comunicación de los resultados de sus líneas de investigación al ciudadano

Con respecto a las áreas susceptibles de investigación en el asma bronquial, ¿cuál cree que se desarrollará más en los próximos años?

**BASE: 113**

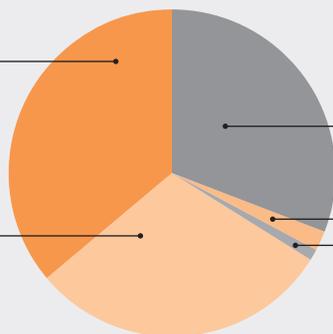
**36,0%**

El desarrollo de nuevas formas de terapias biológicas para el tratamiento del asma bronquial

**30,0%**

El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del asma

Ns/Nc: **11,5%**



**31,0%**

El estudio de los factores genéticos involucrados en el asma (incluida la farmacogenómica)

**2,0%**

La exacerbación asmática

**1,0%**

Los alérgenos implicados en el desarrollo de asma bronquial



Junto con el estudio de los factores genéticos que confieren susceptibilidad para el asma, el desarrollo de nuevos fármacos será, con toda probabilidad, una de las áreas en las que se invertirán más esfuerzos, según más del 60% de los encuestados. Gracias a los avances en la investigación molecular, se están desarrollando nuevos fármacos en el tratamiento del asma que van dirigidos específicamente a contrarrestar los anticuerpos que producen los síntomas alérgicos.

Las terapias biológicas han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades alérgicas gracias a la investigación básica y es probable que en los próximos años dispongamos de nuevas moléculas que sean de utilidad a los pacientes alérgicos.

Una de las líneas de investigación más prometedoras y que mejores resultados está dando es la de los anticuerpos monoclonales, algunos de los cuales ya están disponibles para el tratamiento del asma y otros están en fase de ensayos. Se estima que suponen el 30% de todos los compuestos en investigación clínica.

Los esfuerzos de la investigación terapéutica frente a las enfermedades alérgicas se han dirigido bien a neutralizar las señales que impiden la producción eosinófila, bien a neutralizar la IgE libre. La primera de estas posibilidades se ha investigado con anticuerpos monoclonales anti-IL-5, la señal prioritaria para la producción, quimiotaxis e inhibición de la apoptosis celular de los eosinófilos. Desgraciadamente, aunque la inhibición de la IL-5 controló la población de eosinófilos, no afectó a la hiperrespuesta bronquial de los enfermos de asma, por lo que su beneficio terapéutico se ha considerado limitado.

La otra diana a la que se ha dirigido la biología molecular para controlar el asma es la IgE, y resultado de ello ha sido el desarrollo del omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, comercializado ya en varios países como fármaco antiasmático<sup>56</sup>.

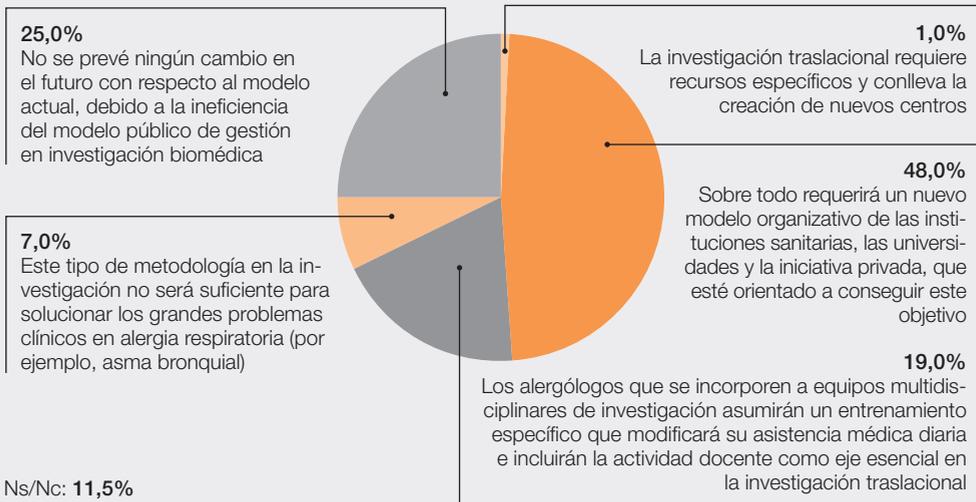
Actualmente, se están investigando también otras moléculas, como el lebrikizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, diseñado para bloquear la citocina IL-13 y reducir la inflamación en los pulmones en pacientes con asma no controlada.

Otra vía de investigación importante en los próximos años será la genética, y junto con ella la farmacogenómica. La determinación de las asociaciones entre genes y asma, según un 31% de los profesionales preguntados, es sólo el primer paso en la traducción de la investigación genómica a perspectivas clínicas. Estos estudios de asociación y ensayos farmacogenómicos biológicamente informativos permitirán en los próximos años reducir al mínimo los efectos secundarios farmacológicos, al tiempo que maximizar la eficacia farmacológica<sup>21</sup>.

**La sociedad demanda que el conocimiento científico básico se traduzca en mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades alérgicas respiratorias. Con respecto al futuro de la investigación traslacional y orientada a resultados en salud en la alergia respiratoria, ¿cómo ve el futuro de la investigación traslacional y orientada a resultados en salud en alergia respiratoria?**

La mitad de los encuestados cree que será necesario un nuevo modelo organizativo de las instituciones sanitarias, las universidades y la iniciativa privada, aunque un 25% cree que no se producirán cambios en el futuro próximo. Es esencial potenciar y facilitar la investigación biomédica de carácter traslacional

**BASE: 113**



para que los conocimientos básicos se trasladen lo más rápidamente posible a la práctica clínica. A pesar de haberse producido a lo largo de los últimos 30 años una auténtica explosión de nuevos conocimientos en el campo de la biomedicina, sólo una pequeña proporción se ha aplicado a los progresos en el diagnóstico, el pronóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Esta disociación comporta la necesidad de una nueva forma de investigación, la cual, pese a constituir un concepto relativamente reciente, está consiguiendo una gran resonancia. La investigación traslacional es necesaria no sólo para convertir los conocimientos básicos en aplicados, sino también para favorecer el camino inverso, es decir, promover investigaciones básicas a partir de los problemas identificados en el ámbito clínico. En definitiva, en el terreno de la biomedicina se aceptaban clásicamente dos tipos de investigación, la básica y la clínica, pero es fundamental propugnar una tercera modalidad que ayude a establecer los flujos entre ambas<sup>63</sup>.

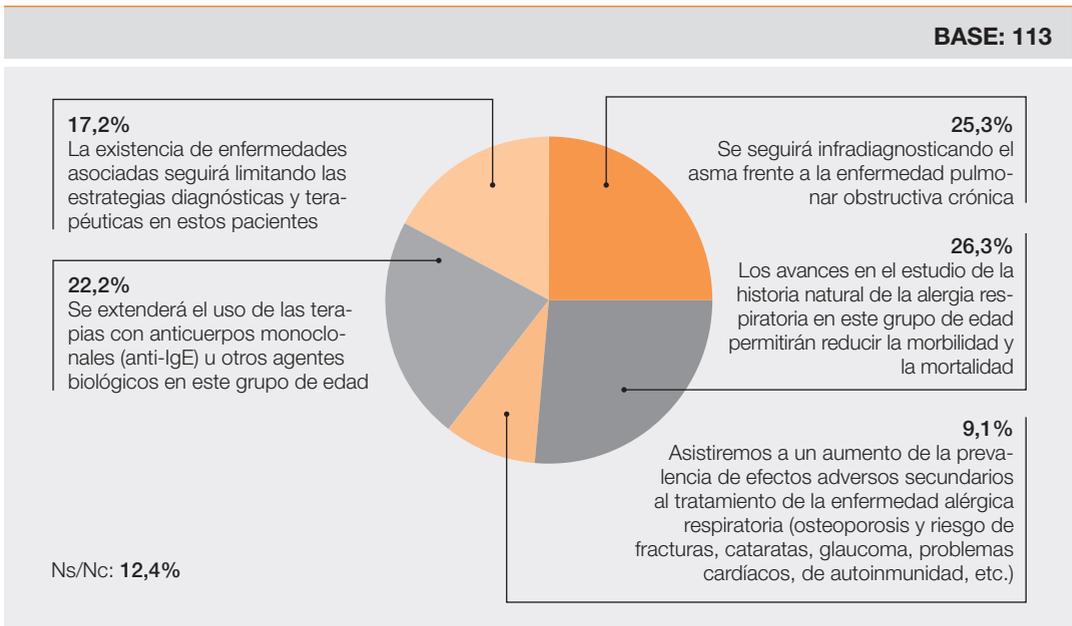
Sin embargo, en estos momentos, el escenario que ofrece la investigación en España es poco halagüeño. La crisis económica ha propiciado unos recortes que vienen a acentuar el mal endémico que sufre la actividad investigadora en nuestro país: la falta de financiación. Resulta imprescindible que se acepte la investigación biomédica como un elemento esencial para la salud y prosperidad del sistema sanitario. Desde ámbitos de expertos, se han lanzado varias propuestas. Por un lado, el sector productivo se tiene que incorporar a la investigación biomédica de las instituciones sanitarias; por otro, hay que fomentar el interés de los profesionales por vincularse con la investigación biomédica. Además, deben estrecharse relaciones entre los institutos de investigación sanitaria y los hospitales, a la vez que se mantienen algunos centros de investigación básica de excelencia, y cambiar la concepción actual de los hospitales, que deben constituirse como plataformas de I + D + i en el ámbito de la investigación biomédica. Asimismo, se han de fomentar las estructuras de investigación cooperativas (como las redes temáticas, los CIBER o los institutos de investigación sanitaria), que han servido para superar muchas de las barreras que se plantean en la investigación traslacional.



## SITUACIONES ESPECIALES

Dra. Teresa Dordal.  
Servicio de Alergia. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona

En los próximos años es de prever un aumento de la enfermedad alérgica respiratoria en la población de edad avanzada. ¿Qué cree más probable que ocurra en este grupo de edad en el horizonte del año 2020?



El asma en personas de edad avanzada ocurre con más frecuencia de lo que se piensa, por lo que suele estar infradiagnosticada y se trata menos de lo deseable. En este sentido, algunos estudios indican que los síntomas en este grupo de edad están tan presentes como en los adultos más jóvenes y en los niños. El diagnóstico de asma no es fácil en el paciente anciano, ya que muchas veces no se manifiestan claramente los signos y síntomas clásicos de asma. Hay que prestar atención especial a los síntomas respiratorios de inflamación bronquial, ya que pueden indicar que existe un asma subyacente que incrementa el deterioro de la función pulmonar y altera la calidad de vida. Además, existe una frecuente comorbilidad asociada que puede aportar confusión en el diagnóstico de asma, sobre todo cuando el asma y la historia de fumador coinciden, básicamente por el solapamiento de diagnósticos de asma y de EPOC<sup>64</sup>. En este sentido, un 25% de los encuestados cree que el asma se seguirá infradiagnosticando frente a la EPOC, y un 17% opina que las enfermedades asociadas seguirán limitando las estrategias diagnósticas y terapéuticas en estos pacientes.

El asma intrínseca o no atópica es la más frecuente en los ancianos que desarrollan asma después de los 60 años, la cual se relaciona con una respuesta inflamatoria bronquial pronunciada y respuesta exa-

gerada de los linfocitos T. Probablemente esté en relación con la activación de la vía aérea en respuesta a antígenos virales, dado que la mayoría de los pacientes con asma de inicio tardío desarrollan los síntomas iniciales durante o después de una infección de las vías respiratorias altas. No obstante, el aumento de la esperanza de la vida en los últimos años ha comportado un incremento de la prevalencia del asma alérgica en este grupo de edad.

En el anciano existen múltiples enfermedades cuyos síntomas respiratorios requieren diferenciarse del asma. La insuficiencia cardíaca es capaz de ocasionar obstrucción de la vía aérea e hiperreactividad bronquial, así como síntomas nocturnos asociados a la ortopnea y disnea paroxística; por ello, si el paciente tiene antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica, es necesario efectuar una evaluación cardíaca integral antes de establecer el diagnóstico de asma. También debe sospecharse la EPOC en los casos de pacientes con antecedentes de exposición a tabaco cuyas pruebas respiratorias no hayan demostrado reversibilidad al broncodilatador o en los que el *cor pulmonale* condicione signos y síntomas de congestión. Finalmente, los eventos de aspiración en pacientes con enfermedades neurológicas y reflujo gastroesofágico pueden producir espasmo bronquial y disnea.

El tratamiento del asma en personas de edad avanzada puede verse condicionado por otras medicaciones que tome el anciano, con mucha frecuencia polimedicado. Algunos de estos fármacos, como los beta-bloqueantes, los anticolinérgicos, los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), pueden incluso empeorar o desencadenar crisis de asma, por lo que debe valorarse adecuadamente su indicación. Sin embargo, la evidencia demuestra que el paciente de edad avanzada se beneficia de un tratamiento escalonado igual que los pacientes jóvenes con asma, y que es necesario monitorizar los efectos adversos tanto de los esteroides como de los broncodilatadores para asegurar un buen control y cumplimiento terapéutico. Es posible que en el futuro el uso de anticuerpos monoclonales (anti-IgE) o de otros agentes biológicos se extienda a este grupo de edad, opina el 22% de los encuestados, y que los avances en el conocimiento de la historia natural de la alergia respiratoria en los pacientes de edad avanzada permitan reducir la morbilidad y la mortalidad, según el 26%.

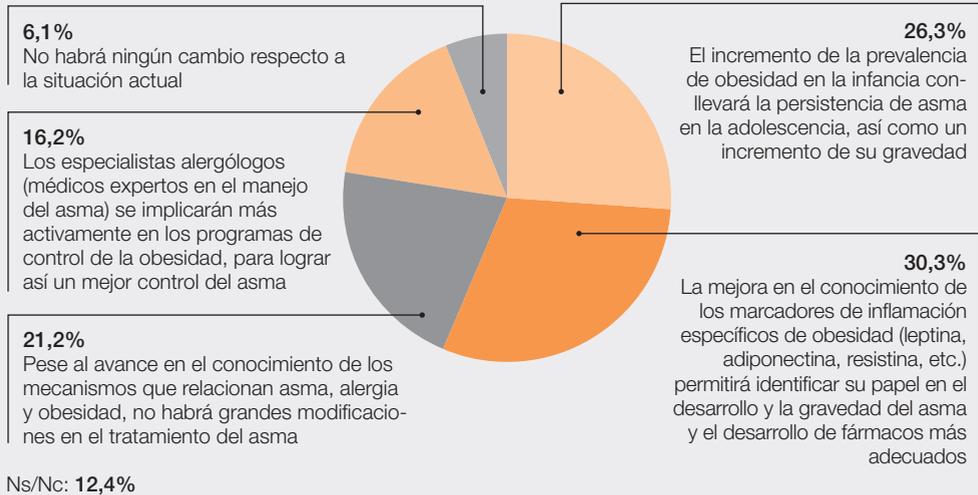
**Diversos estudios sugieren que la obesidad puede contribuir a la aparición y gravedad del asma tanto en niños como en adultos, aunque existen controversias sobre la naturaleza exacta de dicha relación. ¿Qué opción le parece más probable que ocurra en los próximos 10 años?**

Las prevalencias de la obesidad y el asma se han incrementado considerablemente en las últimas décadas, lo que ha llevado a postular la existencia de un nexo entre ambas entidades. Puesto que los estudios han demostrado que la obesidad precede y predice el desarrollo del asma (efecto de temporalidad), que a mayor grado de obesidad aumenta la gravedad del asma (efecto de dosis-respuesta), que la pérdida de peso (por dieta o derivación gástrica) mejora los síntomas del asma y que la obesidad coexiste con fenotipos intermedios de asma (púberes obesas con menarquia precoz), se puede establecer una relación causal entre la obesidad y el asma. Aunque se postulan diversos mecanismos biológicos (inmunoinflamatorios, hormonales, genéticos, dietéticos, mecánicos y actividad física) para explicarla, esta relación es compleja, y además de ser un ejemplo de cómo interactúan los genes y el ambiente en el origen de ambas enfermedades, lo más probable es que exista más de un mecanismo implicado<sup>65</sup>.

Estudios previos habían encontrado una relación entre el asma y el índice de masa corporal, que es un indicador de la obesidad en general, pero recientemente se ha sugerido que el perímetro abdominal elevado es también un factor de riesgo en el asma.



**BASE: 113**



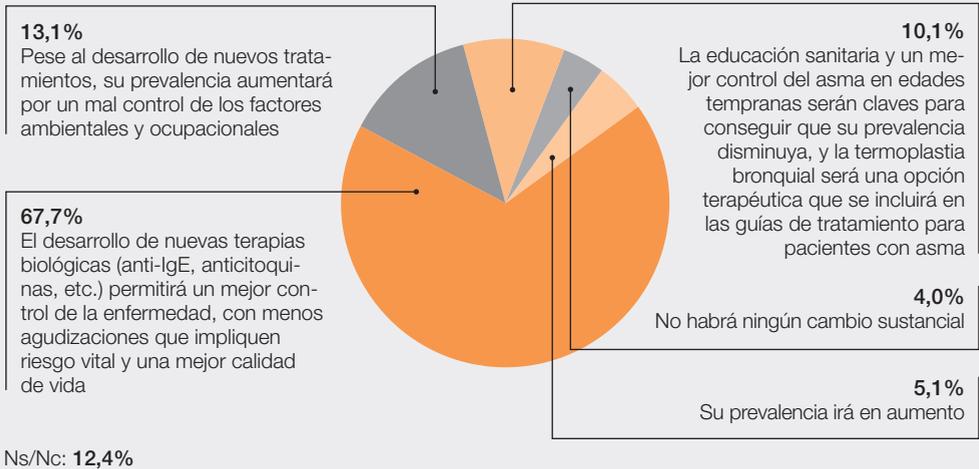
El tejido adiposo es un órgano endocrino productor de citocinas que incrementan el proceso inflamatorio bronquial de los pacientes asmáticos. La leptina es una proteína producida por los adipocitos que regula la ingesta de alimentos y que se encuentra aumentada en los individuos obesos; se asocia con una mayor secreción de mediadores proinflamatorios (como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12) y con la proliferación de las células bronquiales y pulmonares. Además de la leptina, los adipocitos liberan otras hormonas, como la adiponectina y la resistina, que se han relacionado con el asma. Un 30% de los encuestados cree que, sin duda, el mejor conocimiento de estos marcadores de inflamación específicos de la obesidad permitirá identificar su papel en el desarrollo y gravedad del asma, y que tal vez ello se traduzca en el desarrollo de fármacos más eficaces, aunque un 21% no espera que vaya a haber grandes avances en este sentido. En cualquier caso, y así lo apunta un 26% de los especialistas preguntados, es de prever que el incremento de la prevalencia de la obesidad en la infancia pueda comportar su persistencia en la adolescencia, así como un incremento de la gravedad del asma.

### En cuanto al asma grave o de difícil control, ¿qué cree que sucederá en la próxima década?

El término «asma grave» engloba un conjunto de formas clínicas (asma refractaria, asma inestable, asma de difícil control, asma de riesgo vital, etc.) que se caracterizan por que la administración de un tratamiento antiinflamatorio intenso y mantenido no consigue controlar las descompensaciones de la enfermedad ni el empeoramiento de la función pulmonar. Existen unos criterios diagnósticos establecidos, pero previamente se deben descartar otras entidades y constatar el cumplimiento del tratamiento.

Estos pacientes (que representan el 5-10% del total de los pacientes asmáticos) ven empeorada su calidad de vida en mayor medida y presentan más riesgo de sufrir crisis asmáticas graves, hospitalización e incluso muerte a causa del asma. Además de una mayor gravedad de la enfermedad en general y de los

**BASE: 113**



síntomas, los pacientes con asma grave alérgica no controlada suelen responder peor a los tratamientos antiastmáticos habituales.

El desarrollo de las terapias biológicas, basado en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad a nivel celular y molecular y en la identificación de nuevas dianas, se dibuja como la mejor solución para estos pacientes y es probable que en los próximos años se disponga de nuevas moléculas que sean de utilidad a los pacientes alérgicos.

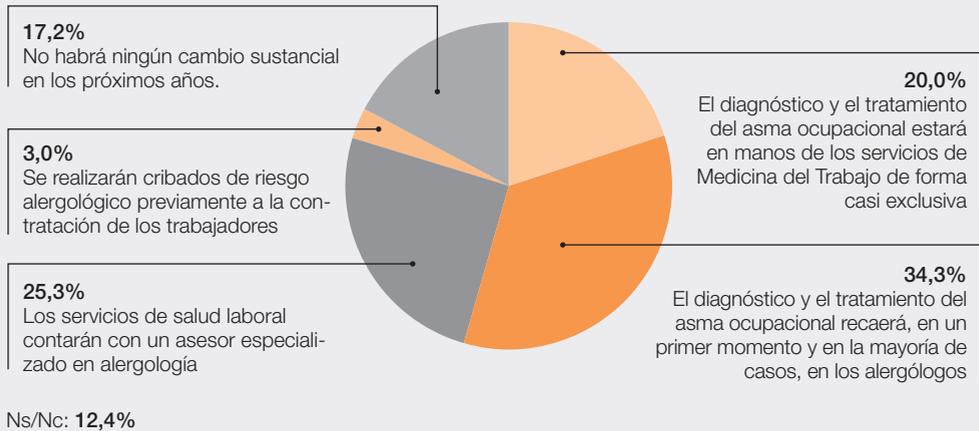
Sin embargo, la complejidad de la manipulación de mecanismos biológicos específicos con finalidad terapéutica determina la dificultad de desarrollar con éxito este tipo de tratamientos. Hasta ahora se han probado anticuerpos humanizados anti-IL-5 y anti-IL-9, anticuerpos monoclonales humanizados frente a la IL-4 o su receptor, anticuerpos bloqueantes del TNF-alfa, la administración de IL-12, el bloqueo del receptor del antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1), anticuerpos monoclonales humanizados frente al receptor de quimiocinas CCR3 y anticuerpo antieotaxina, pero ninguno ha podido llegar a buen puerto. Sí lo han hecho anticuerpos monoclonales que bloquean la IgE, como el omalizumab.

La mayoría de los especialistas son optimistas en este sentido y confían en que en los próximos años se dispondrá de nuevos tratamientos para pacientes con asma grave o de difícil control que permitan reducir las agudizaciones y les proporcionen mejor calidad de vida.

**El asma ocupacional constituye la enfermedad respiratoria de este tipo más frecuente en la mayoría de los países industrializados. ¿Cuál cree que será la situación del asma ocupacional en el año 2020?**



**BASE: 113**



El asma ocupacional constituye hoy en día la enfermedad respiratoria ocupacional más frecuente en la mayoría de los países industrializados y se calcula que la proporción de nuevos casos de asma atribuibles a la exposición laboral se sitúa en torno al 10-15%. Se define como asma ocupacional aquella enfermedad respiratoria caracterizada por obstrucción variable del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial, debido a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional, no a estímulos encontrados fuera del lugar de trabajo.

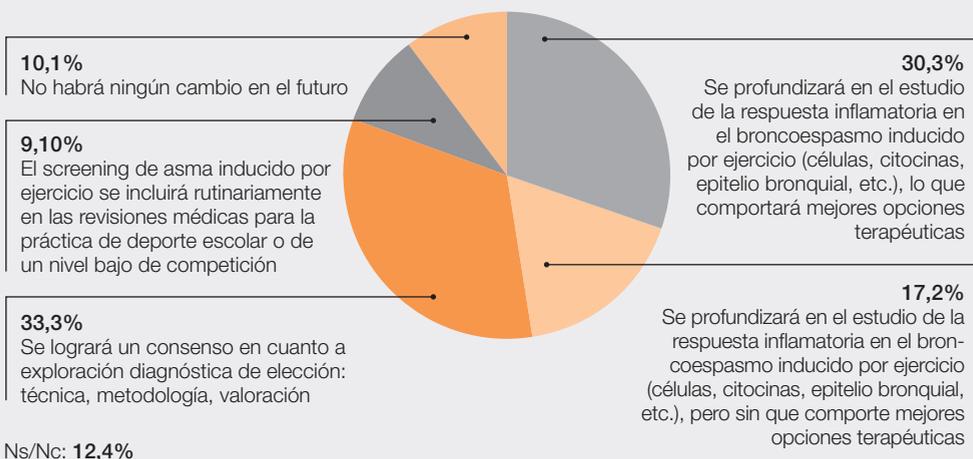
Se han descrito más de 300 sustancias que pueden desencadenar asma ocupacional y su número va aumentando con la identificación de nuevos casos. El reconocimiento del asma laboral en España es muy bajo y muestra un patrón diferente en varones y mujeres, además de existir grandes diferencias interterritoriales.

Los casos de asma ocupacional son atendidos por los alergólogos, los médicos de atención primaria o los especialistas en medicina del trabajo. En opinión de más de la mitad de los médicos encuestados, parece que en los próximos años será principalmente el alergólogo el que diagnosticará y tratará los casos de asma ocupacional, aunque un 20% opina que cada vez más estarán en manos de los servicios de medicina de trabajo.

La creación de unidades de neumología ocupacional multidisciplinarias constituidas por neumólogos, alergólogos, epidemiólogos, médicos del trabajo, higienistas, etc., sería una valiosa herramienta de trabajo para seguir avanzando en la identificación de las enfermedades de posible origen ocupacional emergentes, aunque por ahora no parece ser ésta una realidad muy próxima.

**En relación con el broncoespasmo inducido por ejercicio físico en el deportista, siguen existiendo controversias respecto a la etiopatogenia y la metodología óptima de diagnóstico. En ese sentido, ¿qué cree que puede pasar en la próxima década?**

**BASE: 113**



El asma inducida por ejercicio es un problema frecuentemente subestimado e infradiagnosticado. La baja tasa de diagnóstico se debe a su forma de presentación, muchas veces intermitente e insidiosa, a la escasa conciencia de los profesionales sanitarios y a la complejidad de las pruebas disponibles para conseguir datos objetivos que permitan un diagnóstico de certeza.

Debido a la escasa correlación que hay entre el grado de obstrucción de la vía respiratoria y la sensación de disnea, el broncoespasmo inducido por el ejercicio pasa con frecuencia desapercibido. Igual que en el asma genérica, los procesos inflamatorios tienen una relevancia especial en el asma inducida por el ejercicio. En este tipo de asma, el ejercicio actúa como desencadenante y provoca una serie de acontecimientos fisiopatológicos que favorecen la liberación de mediadores inflamatorios, provocan inflamación y, en última instancia, obstrucción en las vías respiratorias.

Para explicar la fisiopatología de la broncoconstricción por ejercicio se han propuesto diversas teorías. La «teoría térmica» postula que el enfriamiento de la vía aérea, la pérdida de calor por sí misma, supone un estímulo broncoconstrictor. La «teoría osmolar» defiende que como consecuencia de la pérdida de agua se produce una mayor osmolaridad del líquido periciliar, lo que afectaría a la estabilidad de las membranas celulares y permitiría la liberación de mediadores inflamatorios. La «teoría capilar» considera que la constricción del lecho capilar submucoso por enfriamiento de la pared bronquial, y la posterior vasodilatación capilar secundaria al recalentamiento de la vía aérea al finalizar el ejercicio, conducen a un aumento del grosor de la pared y edema de la mucosa con pérdida del calibre de la luz bronquial.

Para establecer el diagnóstico de asma inducida por ejercicio, es necesario demostrar los cambios en la resistencia de las vías aéreas que ocurren tras el ejercicio y que se reflejan por un descenso de alguna de las medidas del flujo aéreo. Algunos factores técnicos en la realización de la prueba de esfuerzo pueden variar las condiciones de humedad, temperatura y cantidad de aire inhalado e introducir modificaciones en la respuesta al ejercicio. Deben controlarse la humedad y la temperatura del laboratorio, así como la

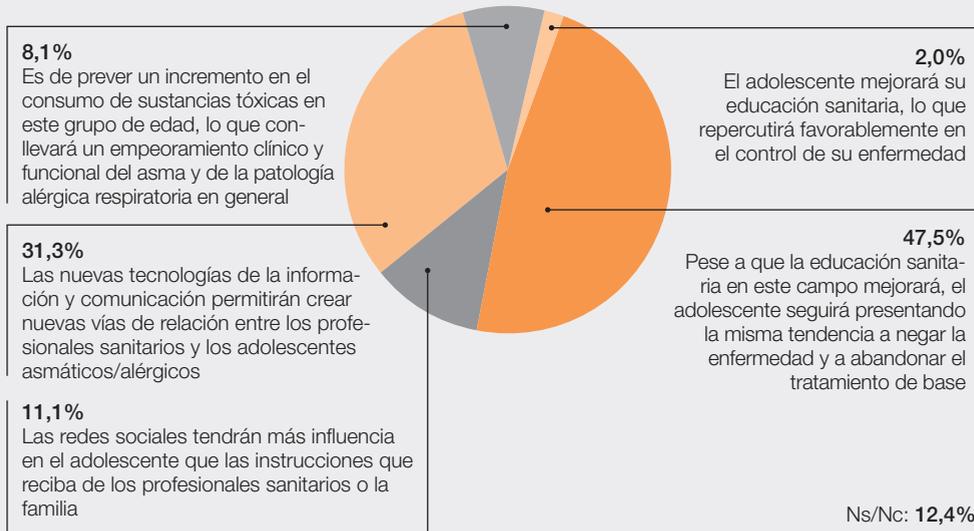


intensidad y la duración del esfuerzo. Los métodos más habituales son la carrera libre, la cinta continua y la bicicleta ergométrica. El primero es el modo más fisiológico de inducir broncoespasmo, aunque no nos permite medir la magnitud del estímulo ni establecer una relación dosis-respuesta. Los otros dos permiten monitorizar mejor al paciente y alcanzar mejor las características de duración e intensidad del esfuerzo. El FEV<sub>1</sub> suele ser el parámetro elegido para valorar la respuesta; es necesario obtener un valor basal previo al ejercicio a partir del cual se calculará el descenso provocado (en general, espirometrías seriadas inmediatamente después de finalizar el ejercicio y a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos). La prueba de esfuerzo tiene una gran especificidad, pero una baja sensibilidad. Otras técnicas con buena sensibilidad y especificidad son la provocación con solución salina y con manitol, y la hiperventilación isocápnica. Entre los estudios más sensibles, pero menos específicos, están las pruebas de provocación con histamina o metacolina.

Aunque no existe unidad de criterio, en general se aceptan como diagnósticas caídas entre el 13-15% del FEV<sub>1</sub> y entre el 15-20% del PEF. En los últimos años se han hecho esfuerzos para unificar la metodología y los criterios diagnósticos. Es probable que en los próximos años se alcance un consenso en cuanto a las técnicas diagnósticas, la metodología y la valoración de éstas, que según un tercio de los especialistas es fundamental para mejorar el abordaje de estos pacientes. Parece probable también, según un 30% de los encuestados, que en los próximos años se profundice en el estudio de la respuesta inflamatoria, pero no está claro si esto redundará en mejoras terapéuticas o no.

**En el adolescente, los cambios en la percepción de la enfermedad alérgica (en especial del asma) pueden traducirse en un peor control de ésta y una mayor morbimortalidad. ¿Qué cree que puede pasar en la próxima década en este grupo de edad?**

**BASE: 113**



Según datos del estudio ISAAC, la prevalencia del asma está aumentando entre los adolescentes (tabla 4)<sup>66</sup>. A pesar de ello, ninguna de las guías internacionales (GINA, australiana, británica, canadiense, National Association of Councils on Developmental Disabilities) ni tampoco la española (GEMA) dedican un apartado específico a la adolescencia; como mucho, alguna de ellas diferencia la dosificación de algunos fármacos para los mayores o menores de 12 años de edad.

**Tabla 4. Prevalencia de síntomas de asma en niños en España (estudio ISAAC)**

<b>Prevalencia en algún momento de la vida</b>				
	<b>1993</b>		<b>2002</b>	
	<b>6-7 años</b>	<b>13-14 años</b>	<b>6-7 años</b>	<b>13-14 años</b>
Sibilancias	20,9%	18,0%	29,5%	17,8%
Diagnóstico de asma	6,3%	10,4%	19,9%	12,8%

Sin embargo, cualquier pediatra, neumólogo o alergólogo que atienda a pacientes asmáticos sabe que el adolescente es un paciente especial, ni niño ni adulto, que plantea unos problemas inherentes a su edad que influyen muy directamente en el tratamiento de su asma.

Quizá lo más característico del adolescente asmático es el cambio que experimenta en sus sentimientos y actitudes frente a su enfermedad y las repercusiones que esto va a tener en el curso mismo del asma. Asumir el proceso y su control, que hasta ese momento recaía en los padres, pasa a ser un acto que voluntaria o involuntariamente debe asumir el paciente. Conseguir que el adolescente se responsabilice de su cuidado es fundamental para el éxito de un tratamiento que, a esa edad, ya depende directamente del compromiso del propio paciente. Por esta razón, es fundamental integrar a los adolescentes en esta labor, hacerles que entiendan la patología que presentan sin que por ello se sientan enfermos o menospreciados; conseguirlo no siempre es fácil, porque en ese momento de su vida es difícil aceptar la dependencia de un tratamiento o la necesidad de acudir a las visitas del médico.

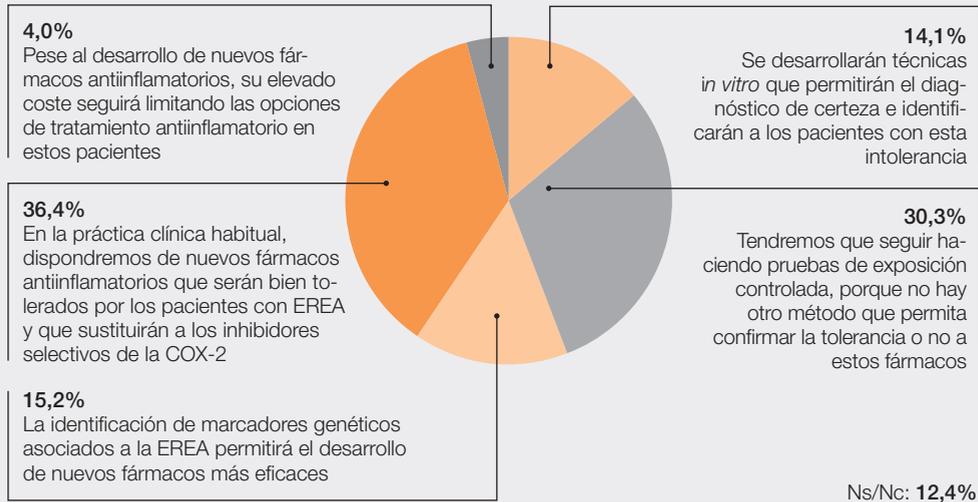
Casi la mitad de los médicos encuestados cree que, a pesar de una mejoría de la educación sanitaria en este campo, los adolescentes seguirán presentando la misma tendencia a negar la enfermedad y a abandonar el tratamiento de base. Un tercio, sin embargo, confía en que las nuevas tecnologías de la información y la comunicación permitirán crear nuevas vías de relación entre los profesionales sanitarios y los adolescentes asmáticos o alérgicos. Y es que estamos ante la denominada nueva generación de «e-pacientes», un concepto que incluye a los pacientes, a los cuidadores y a las personas sanas preocupadas por temas de salud, que buscan unir y compartir sus experiencias en la Red. En este sentido, las redes sociales pueden ejercer una gran influencia en el adolescente, que puede ser más potente que las instrucciones que puedan dar los profesionales de la salud o los padres.

**En relación con el futuro de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), ¿con cuál de las siguientes afirmaciones estaría más de acuerdo?**

El síndrome clínico de la EREA es una condición donde la inhibición de la COX-1 induce reacciones agudas en las vías respiratorias altas y bajas, incluidos rinorrea y grados variables de broncoespasmo



**BASE: 113**



y laringoespasmo. La enfermedad suele iniciarse a partir de la tercera década de la vida en forma de rinitis crónica, que evoluciona hacia la aparición de poliposis nasal grave recurrente (difícil de tratar con intervenciones médicas y quirúrgicas estándares) y asma bronquial grave a menudo dependiente de corticoides.

El mecanismo patogénico subyacente parece ser un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico entre la vía de la COX (inhibida por aspirina y AINE) y la vía de la 5-LO, con lo cual se genera mayor cantidad de leucotrienos y mayor reacción inflamatoria en la vía aérea. La menor producción del prostanoide prostaglandina E2 y el aumento de la actividad del cis-leucotrieno parecen ejercer un papel esencial en la aparición de EREA.

No existen pruebas cutáneas ni de laboratorio para establecer el diagnóstico de EREA. La única prueba con sensibilidad suficiente es la de provocación con la propia aspirina, que debe realizarse en ámbitos especialmente preparados. La prueba de provocación controlada puede realizarse por vía oral, bronquial o nasal. Por lo general, los pacientes son «provocados» con dosis orales crecientes de ácido acetilsalicílico (o de acetilsalicilato de lisina por vía nasal o bronquial) cuando su enfermedad asmática se encuentra en remisión y presentan un FEV<sub>1</sub> basal superior al 60 o 70% del teórico<sup>68</sup>. Por el momento, y así lo indica un 30% de los especialistas, no se dispone de otro método para confirmar la intolerancia o no a estos fármacos y no parece que en los próximos años vaya a aparecer ninguno nuevo. En lo que sí confía más de un tercio de los facultativos preguntados es en el desarrollo de nuevos antiinflamatorios que sean bien tolerados por los pacientes con EREA y que sustituyan a los inhibidores selectivos de la COX-2.





## LA ALERGOLOGÍA COMO ESPECIALIDAD

Dr. Enrique Martí.

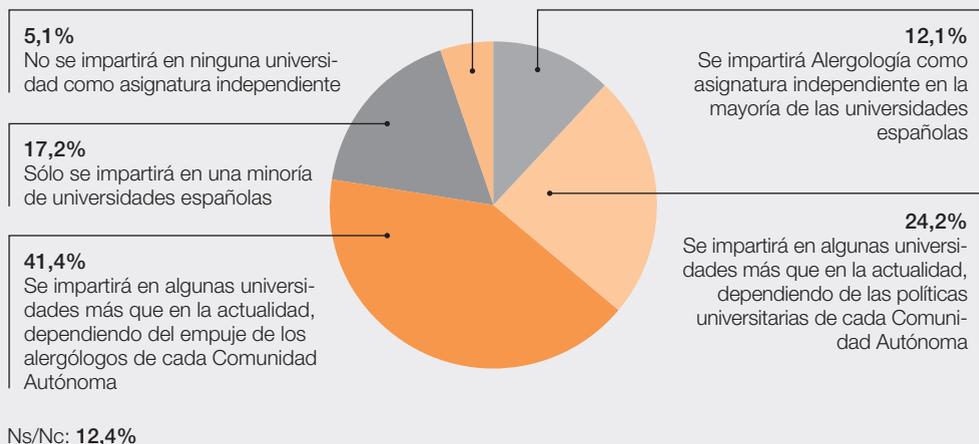
Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona

Dr. Antonio Valero.

Hospital Clínic. Barcelona

### ¿Cómo ve el futuro de la formación alergológica de pregrado en los planes de estudio de la licenciatura de Medicina?

BASE: 113

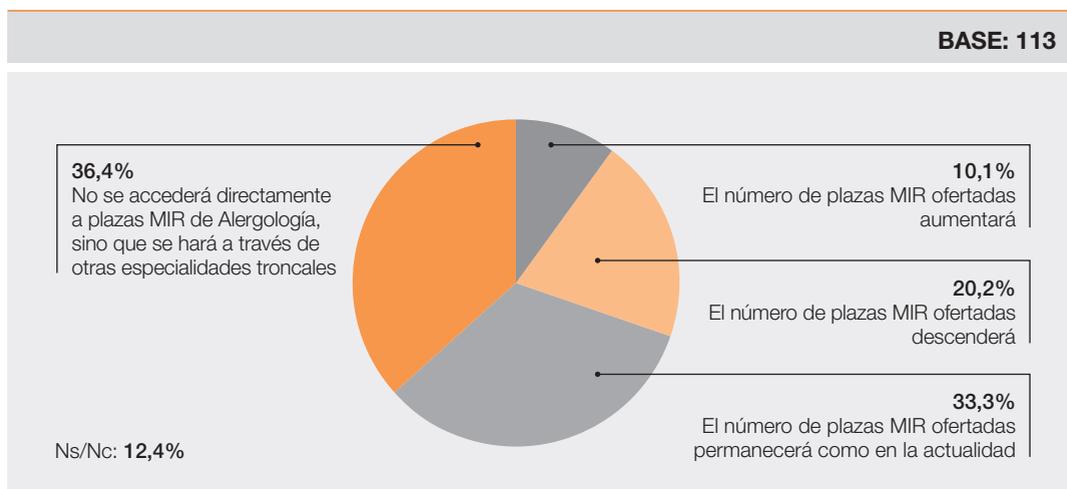


En el *Libro blanco de la alergia* de la WAO, se destaca que hay una necesidad de formación en pregrado y posgrado en temas de alergia, asma e inmunología clínica para médicos generales y pediatras, de tal manera que los médicos de atención primaria y los pediatras puedan ayudar adecuadamente a los pacientes con enfermedades alérgicas. Puesto que las enfermedades alérgicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad, es conveniente un entrenamiento en pregrado y posgrado para estudiantes de Medicina, médicos, pediatras y otros profesionales sanitarios que los preparará para reconocer la alergia como la causa subyacente de muchas enfermedades comunes. Esta educación en el nivel de la práctica general es de suma importancia, ya que la gran mayoría de los pacientes con enfermedades alérgicas son atendidos por médicos de atención primaria y pediatras.

Actualmente, existen en España pocas facultades de Medicina en las que la especialidad de alergología se incluya entre la oferta formativa. La patología alérgica se estudia dentro del marco de otras asignaturas sin proporcionar una visión global del paciente alérgico y sin revisar de forma adecuada el diagnóstico y el tratamiento etiológico. Por tanto, en general los licenciados en Medicina finalizan su formación sin un conocimiento suficiente sobre las enfermedades alérgicas.

El desequilibrio entre comunidades autónomas es evidente y no parece que vaya a cambiar en los próximos años. La opinión compartida por el 41% de los especialistas consultados es que la alergología seguirá impartándose más en unas comunidades que en otras, dependiendo del empuje de los alergólogos, aunque según el 24% dependerá más de las políticas universitarias de cada comunidad. Probablemente, al final, será una combinación de ambos factores lo que determine la situación real en cada comunidad autónoma, pero en estos momentos es difícil prever las actuaciones a medio plazo.

### En cuanto a la formación especializada (médico interno residente [MIR]) de alergología en la próxima década...



Llegar a ser especialista en alergología requiere cursar los seis años de licenciatura en Medicina, aprobar el examen MIR y realizar los cuatro años de especialidad en un servicio con docencia de posgrado acreditada. Estos años de estudio, aprendizaje y capacitación convierten al especialista en alergología en el profesional mejor cualificado para responder de forma eficaz y segura a todas las necesidades de los pacientes con enfermedades alérgicas.

Los especialistas en alergología están capacitados para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades alérgicas. Según la SEAIC, en España el sistema MIR ofrece un buen plan de formación. Existen en la actualidad unas 35 unidades docentes y finalizan la especialidad aproximadamente 45 nuevos alergólogos cada año.

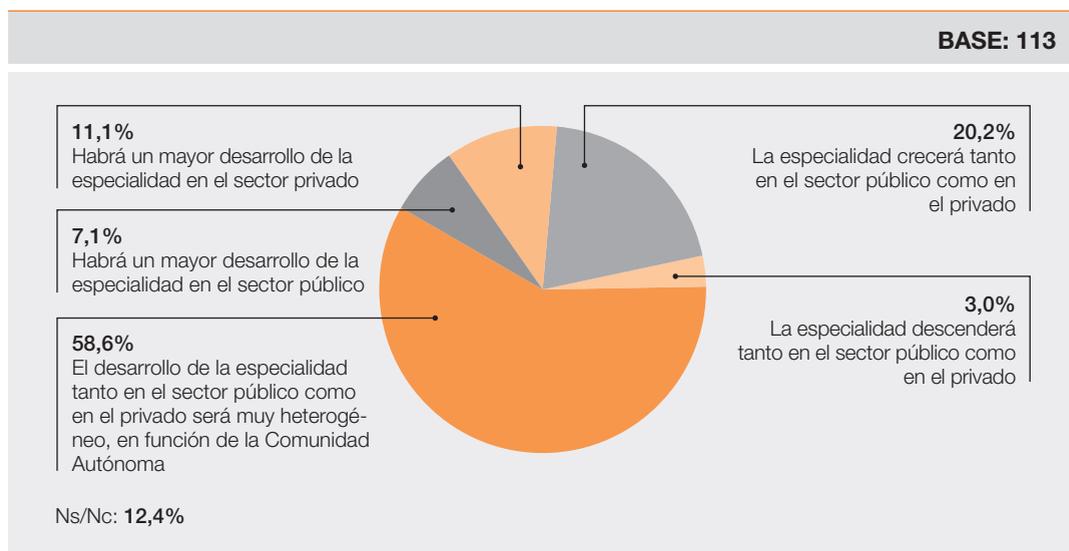
Un tercio de los médicos consultados piensa que el número de plazas MIR ofertadas no se modificará. Sin embargo, el 36% de los encuestados creen que este sistema cambiará en los próximos años y que no se accederá a plazas MIR de alergología, sino que se hará a través de especialidades troncales.

La troncalidad se puede definir como el conjunto de competencias comunes a varias especialidades médicas que permite la agrupación de éstas y de su proceso formativo durante un tiempo determina-



do. El Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud está desarrollando un proyecto de troncalidad que incluye la alergología como una de las especialidades del tronco médico. En el proyecto se mantiene el examen MIR, pero cambia radicalmente la estructura de la residencia: en primer lugar, tras el MIR ya no se elige especialidad y centro hospitalario, sino unidad docente troncal, cada una de las cuales podrá comprender uno o varios hospitales e incluirá distintas especialidades. Existirán cuatro itinerarios troncales, entre ellos el médico, en el que se incluye la alergología.

### En lo que respecta al desarrollo público/privado de la especialidad en el año 2020...



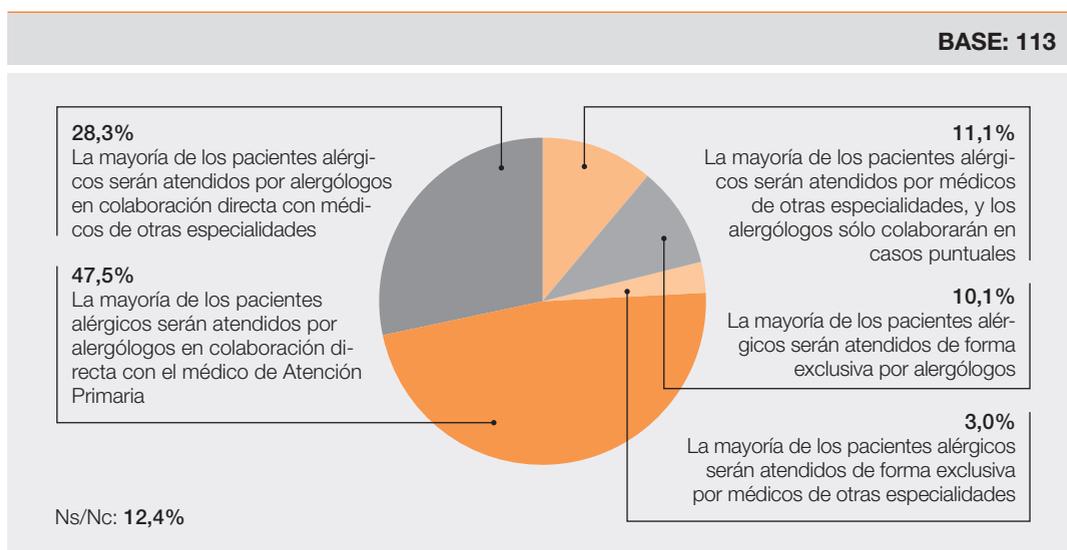
Aunque el impacto de la alergia aumenta año tras año, los expertos detectan una serie de deficiencias en el sistema actual que dificultan su manejo. Así, se incide en la escasez de alergólogos que existe en España, el aumento de la presión asistencial, las largas listas de espera o la necesidad de una mayor continuidad asistencial entre la atención primaria y la especializada. De hecho, en la actualidad hay en España cerca de 450 alergólogos, lo que supone una media de un especialista por cada 150.000 habitantes, mientras que la recomendación que hace la OMS es que los países dispongan de un alergólogo por cada 50.000 habitantes. Ninguna comunidad autónoma española cumple la proporción mínima que establece la OMS.

La especialidad de alergología e inmunología clínica se encuentra totalmente consolidada en España, con un sistema de formación de calidad reconocida. Sin embargo, se observa una distribución irregular de los especialistas según los distintos ámbitos geográficos, de modo que algunas comunidades como Cataluña, Baleares, Canarias y Asturias presentan un importante déficit de especialistas. En alguna de ellas no existe en la actualidad ni un solo alergólogo en el sistema público. La desigual distribución de especialistas en el territorio nacional dificulta, en algunos casos, la atención al paciente. Esta situación es similar en toda España y provoca largas listas de espera o que muchos casos de alergia sean atendidos únicamente por médicos de atención primaria.

Este déficit probablemente queda compensado en parte por el propio mercado de trabajo, pero se da entonces la situación de que el suministro de especialistas se basa en el esfuerzo docente de unas comunidades autónomas en beneficio de otras.

Según más de la mitad de los encuestados, este desequilibrio entre comunidades autónomas no parece que vaya a corregirse en los próximos años, de modo que el desarrollo de la alergología, tanto en el sector público como en el privado, será previsiblemente desigual en todo el territorio.

### En cuanto a la atención al paciente alérgico en el año 2020...



La prevalencia de las enfermedades alérgicas en España está aumentando, tal y como lo demuestran los estudios epidemiológicos. Este incremento conlleva el aumento de la demanda asistencial. Sin embargo, en los últimos años los nuevos servicios y sus dotaciones en especialistas no se han incrementado en el número necesario para atender adecuadamente esta demanda. Los centros de especialidades extrahospitalarios no están dotados de alergólogos, salvo contadas excepciones en algunas ciudades en los que existe una fluida relación con el servicio de alergia del hospital de referencia. La figura del especialista de estos centros permitiría gestionar de forma más adecuada el flujo de pacientes alérgicos y disminuir así las listas de espera.

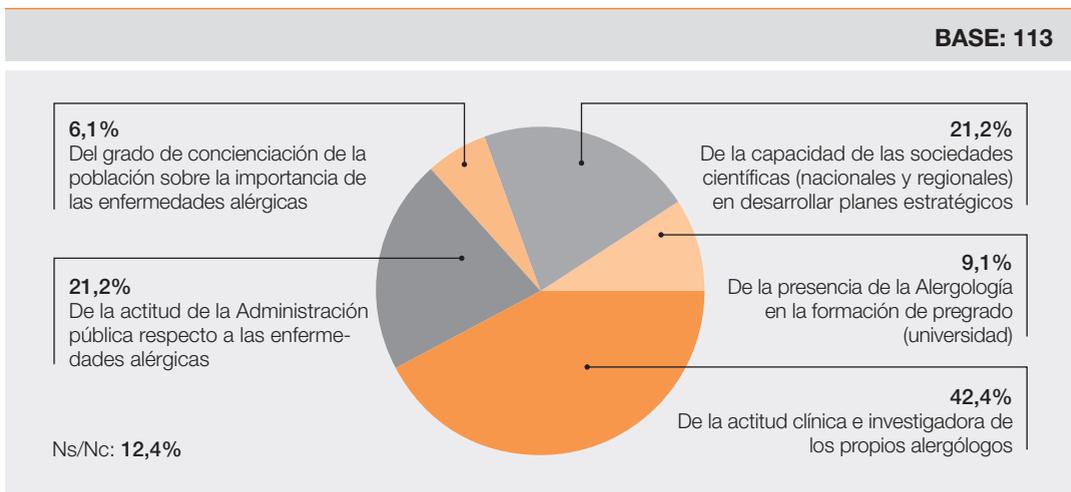
La relación del alergólogo con los médicos de atención primaria (especialistas en medicina familiar y comunitaria, pediatría, medicina general y rural) es esencial, ya que toda actividad dirigida a mejorar la colaboración y entendimiento entre los diferentes especialistas repercutirá en una mejor atención de los pacientes.



También es relevante la relación de los alergólogos con otros especialistas implicados en la atención de pacientes alérgicos, siendo, para el 28% de los encuestados, la atención conjunta la que primará en el sistema de salud (neumología, oftalmología, dermatología, medicina interna, otorrinolaringología, aparato digestivo...). El diálogo y mutuo conocimiento entre todos los especialistas influiría positivamente en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes<sup>61</sup>.

No obstante, no todos los pacientes alérgicos podrán ser atendidos de forma habitual por alergólogos, sino que serán los médicos de atención primaria los que deberán realizar una gran parte de esta atención, según opinión del 47% de los profesionales preguntados. Por eso es necesario que, además de ser una especialidad consolidada y bien desarrollada, los alergólogos como colectivo sean capaces de proporcionar la formación adecuada a otros profesionales sanitarios que se ocupen de los pacientes alérgicos.

### En su opinión, ¿de qué dependerá el prestigio de la especialidad en el futuro?



La alergología debe estar representada en todos los niveles de la sanidad pública (primario, secundario y terciario) y, puesto que la prevalencia de alergia es altísima y va a seguir aumentando, se deberían aumentar los recursos y ajustarlos a la demanda actual y futura.

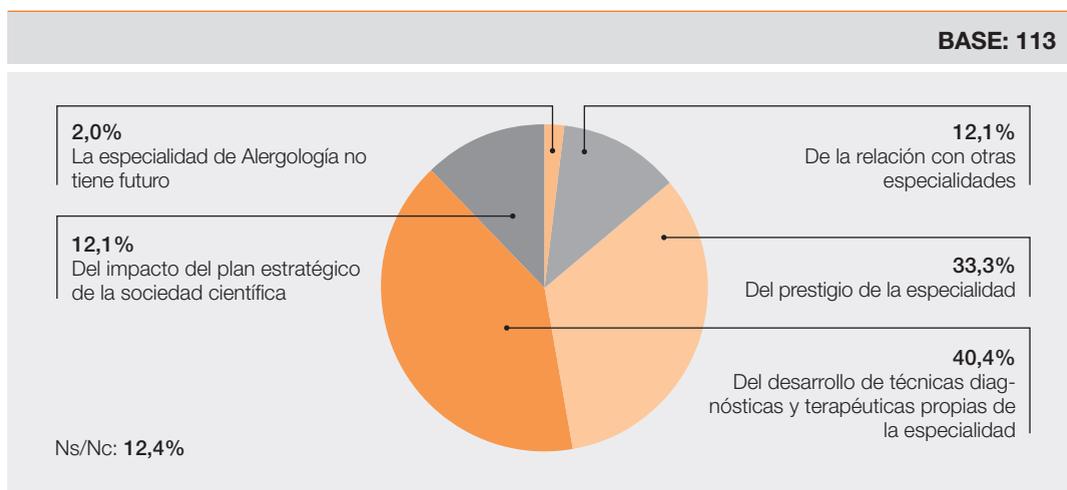
Para muchos especialistas, es fundamental potenciar las actividades científicas y la presencia de la alergología española en Europa. La publicación de originales en revistas de impacto, desarrollados y redactados en nuestro país, mantiene un buen nivel, pero se debe realizar un esfuerzo para mejorarlo. Asimismo, es muy importante desarrollar planes de acción para promover la prevención de las enfermedades alérgicas y la tolerancia inmunológica con el objetivo de reducir la carga de estas enfermedades. Todo ello forma parte del plan estratégico que la SEAIC ha desarrollado para el período 2011-2018.

La actitud clínica e investigadora de los propios alergólogos es lo que, para muchos de los facultativos consultados, determinará el prestigio de la especialidad, aunque, naturalmente, será importante también

la actitud de las administraciones respecto a las enfermedades alérgicas y la capacidad de las sociedades científicas para desarrollar planes estratégicos.

La SEAIC ya lo ha hecho. Uno de los debates más activos surgidos en el desarrollo de su plan estratégico es el relacionado con las misiones principales de una sociedad científico médica y profesional del siglo XXI. Entre ellas parecen ocupar un papel preponderante los aspectos ligados al profesionalismo, como son el desarrollo profesional continuado y la recertificación, junto con deber de fijar los estándares de una práctica clínica de excelencia en el ámbito de la especialidad que tenga en cuenta los aspectos de calidad y seguridad.

### ¿De qué depende el futuro de la especialidad?



En 2008, la SEAIC puso en marcha el proyecto FUTURA, para efectuar un diagnóstico común y compartido de la situación actual de la alergología española desde una perspectiva integral (recursos humanos, cartera de servicios, dotación asistencial, etc.), identificando las posibles áreas de mejora necesaria. Además, se pretendía consensuar una propuesta de medidas correctoras sobre las debilidades y problemas actuales de la especialidad identificados a través de dicho análisis y sobre los desafíos previsibles que se ciernen sobre ella.

Como estrategia prioritaria de la SEAIC, este proyecto pretende aportar información de la situación de la alergología en el Sistema Nacional de Salud con el fin de asegurar su sostenibilidad futura, bajo criterios de equidad, calidad, cohesión, innovación y seguridad para pacientes y profesionales. Para llevarlo a cabo, se ha contado con la participación de los equipos directivos de todas las sociedades alergológicas autonómicas y se ha ampliado el foco de este análisis desde lo general hasta las circunstancias particulares de la especialidad en ciertas áreas geográficas del Estado.

Cuando se conozcan las conclusiones del proyecto, sin duda se dispondrá de información valiosa para dibujar el escenario de la especialidad en España y establecer acciones destinadas a mejorar los aspectos



tos que sean mejorables. Entretanto, algo que parecen tener claro el 40% de los alergólogos es que la investigación y el desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas propias la especialidad son claves en el futuro de la especialidad.

La investigación en el ámbito de la alergia ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, incluso resolver estos problemas. Los avances más significativos en la materia son el desarrollo de técnicas diagnósticas más precisas, la producción de antígenos de mejor calidad y más estandarizados y la producción de medicamentos más eficaces, solos o combinados.

La investigación de calidad suele traducirse en prestigio, lo que, a juicio de un tercio de los facultativos consultados, es fundamental para el futuro de la alergología y, como ya se ha visto antes, el prestigio se alcanza gracias a una buena actitud clínica e investigadora de los propios alergólogos.

### ¿Qué cambios puede experimentar la epidemiología de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?

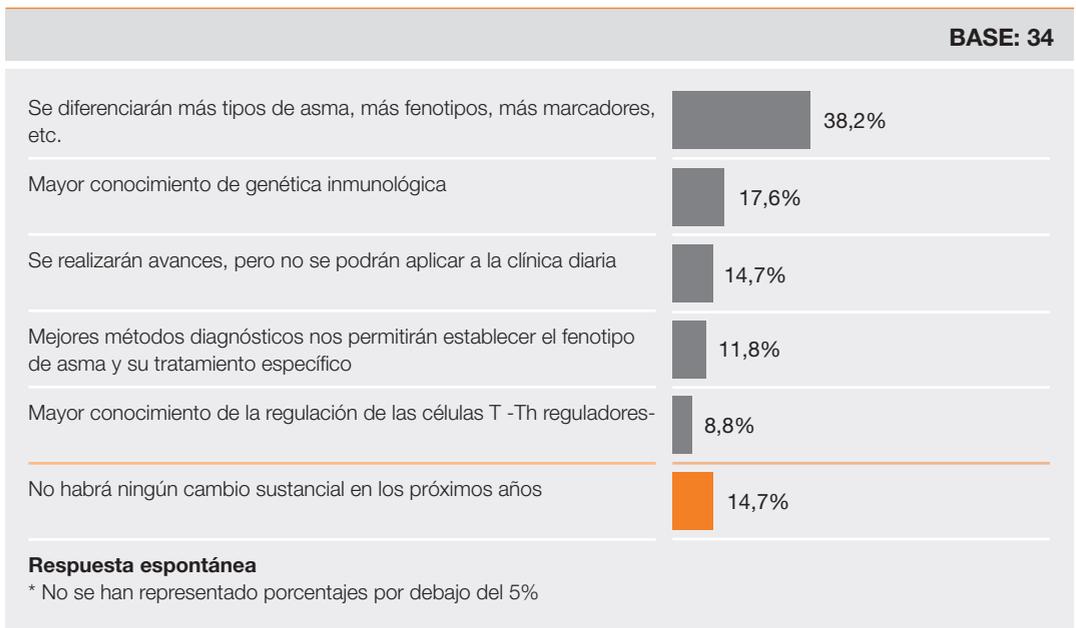


La prevalencia de las enfermedades alérgicas va en aumento en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, y así seguirá siendo en los próximos años en opinión de la mayoría de los especialistas consultados, debido al incremento de la contaminación atmosférica y la temperatura ambiente. Las emisiones producidas por los vehículos, las calefacciones y las actividades industriales son las responsables de contaminantes como el dióxido de carbono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre, que, en determinadas concentraciones, son perjudiciales para la salud y agravantes de patologías alérgicas como el asma.

Los cambios ambientales ocasionados por la contaminación así como por la subida de las temperaturas en muchas áreas del planeta influirán en el número de partículas de polen y en la presencia de insectos y de hongos que se han asociado a las enfermedades alérgicas. Se puede considerar, pues, que las enfermedades alérgicas son uno de los tributos que tiene que pagar el ser humano por el progreso.

A ello hay que sumar un estilo de vida que propicia la aparición de alergia: el uso de conservantes en los alimentos, que favorecen la sensibilización a las alergias respiratorias y las erupciones cutáneas, microclimas creados por la calefacción y el aire acondicionado, que favorecen la reproducción de ácaros, y la falta de ejercicio son factores que se han asociado al desarrollo de enfermedades alérgicas.

### ¿Qué cambios puede experimentar la etiopatogenia de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?



Las guías más recientes de manejo del asma han categorizado esta enfermedad dependiendo de la gravedad inicial previa al tratamiento y del grado de control alcanzado una vez instaurado el tratamiento.



Más recientemente se han unido ambos conceptos y se ha estimado la gravedad según la cantidad de tratamiento requerida para conseguir el mejor control posible de los síntomas y la función pulmonar<sup>69</sup>. En los últimos años se han propuesto, además, métodos alternativos de clasificación del asma basados en diferentes fenotipos, como en la revisión de Wenzel, que propone tres categorías de fenotipos dependiendo de criterios clínicos o fisiopatológicos, los relacionados con factores o estímulos desencadenantes y los definidos por factores patobiológicos (inflamatorios).

La conjunción de factores ambientales y genéticos en cada individuo es fundamental para la constitución de fenotipos. Las formas de expresión del asma pueden modificarse a lo largo del tiempo, por lo que todas las características (clínicas, trasfondo ambiental, respuesta al tratamiento...) se deben evaluar en cada momento concreto. Además, aunque hoy día pueden reconocerse diferentes fenotipos de la enfermedad según criterios clínicos, fisiológicos, tipo de desencadenantes o patobiología subyacente, aún no se han identificados biomarcadores de cada uno de ellos que puedan determinarse habitualmente para su clasificación en una entidad biológica concreta. Junto con estos biomarcadores, posiblemente se dispondrá en el futuro de herramientas matemáticas, con el análisis de *cluster*, como técnicas objetivas que permitan clasificar todas las posibles variables de esta patología en grupos más homogéneos. El objetivo sería identificar aquella combinación de factores que generen fenotipos claramente delimitados como variaciones de la misma enfermedad.

Para el 38% de los profesionales encuestados es probable, pues, que en el futuro se diferencien más tipos de asma, más fenotipos, y se identifiquen más marcadores inflamatorios. Sin duda, también se producirán, según el 17% de los expertos, avances en la genética y la inmunología que permitirán conocer mejor la etiopatogenia de la enfermedad, aunque el 14% opina que estos avances no se aplicarán en la práctica clínica diaria.

Hasta ahora, el asma de un paciente se describe según los fenotipos de la enfermedad. Por lo tanto, un fenotipo describe las «características observables» y en el contexto del asma describe las características clínicas, morfológicas, fisiológicas y bioquímicas, así como la respuesta a los diferentes tratamientos. Aunque por lo general los fenotipos son clínicamente relevantes, en términos de presentación, los factores desencadenantes y la respuesta al tratamiento, no necesariamente se relacionan con los procesos subyacentes de la enfermedad. Recientemente, se ha propuesto la caracterización del asma según endotipos. Mientras que las características fenotípicas representan observaciones de las dimensiones clínicas del asma, un endotipo de asma representa una entidad nosológica mecanísticamente coherente que puede abarcar varios fenotipos, igual que ciertos fenotipos pueden estar presentes en más de un endotipo. Se ha sugerido que los endotipos de asma pueden comenzar a identificarse como grupos de mediciones de diferentes dimensiones de la enfermedad, es decir, características clínicas, fisiología, inmunología, patología, componentes hereditarios, influencias del medio ambiente y respuesta al tratamiento<sup>70</sup>.

### ¿Qué cambios pueden experimentar las pruebas diagnósticas de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?

En la actualidad se considera que la alteración primaria en el asma es la existencia de un proceso inflamatorio en las vías aéreas y que tanto la obstrucción como la hiperreactividad bronquial son consecuencias de ella. Parece que esta inflamación determina la gravedad del proceso, se relaciona con las exacerbaciones y produce los cambios crónicos que afectan a la estructura de las vías aéreas. Así pues, la inflamación se constituye como el núcleo central del asma y a él se dirige, por tanto, la atención

**BASE: 29**

Se aplicarán nuevos marcadores de la inflamación -nuevos fenotipos-	24,1%
Pocos cambios, excepto introducción de microarrays de IgE	17,2%
Serán más completas, sensibles y específicas	17,2%
Desarrollo de estudios genéticos	13,8%
Se harán más pruebas <i>in vitro</i>	10,3%
Será un útil complemento a las pruebas cutáneas	10,3%
Los test serán caros	10,3%
Los test serán aplicados a estudios de investigación	6,9%
Diagnóstico por imagen	6,9%
Se seguirán realizando las pruebas diagnósticas de siempre: espirometría, pruebas bronquiales...	6,9%

**Respuesta espontánea**

\* No se han representado porcentajes por debajo del 6%

en el control de la enfermedad. En este proceso inflamatorio participan varios tipos celulares (linfocitos T, mastocitos y eosinófilos), todos ellos interrelacionados por la liberación de múltiples mediadores que regulan la naturaleza del proceso inflamatorio. En opinión del 24% de los expertos preguntados, la identificación de estos mediadores de inflamación permitirá en el futuro diagnosticar con más precisión la enfermedad respiratoria alérgica y definir nuevos fenotipos.

También el diagnóstico molecular mediante *microarrays* constituirá con mayor frecuencia un complemento diagnóstico de las pruebas cutáneas y otras técnicas de diagnóstico *in vitro*. Según el 17% de los facultativos, es de prever que en el futuro el diagnóstico molecular mediante *microarrays* se convierta en un complemento cada vez más utilizado por los alergólogos, junto con las pruebas cutáneas y otras técnicas de diagnóstico *in vitro*.

También un 17% señala que las pruebas diagnósticas tienden a ser más completas, sencillas y específicas, lo que permitirá establecer diagnósticos más exactos.

**¿Qué cambios puede experimentar el tratamiento de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?**

La individualización del tratamiento según las características de cada paciente es la estrategia terapéutica que se ha impuesto en los últimos años y que seguirá prevaleciendo en los próximos. La investigación en alergia e inmunología ha dado lugar a una variedad de nuevos enfoques terapéuticos y, como resultado, al desarrollo de nuevos agentes (algunos de los cuales ya se utilizan en la práctica clínica y otros



**BASE: 34**

Serán más específicos para cada fenotipo -ttos. a medida del paciente-	17,6%
Desarrollo en el tto inmunoterápico	14,7%
Nuevos ttos.	8,8%
Uso de omalizumab	8,8%
Mejora del diagnóstico	8,8%
Mayor comodidad posológica	8,8%
Nuevas combinaciones	5,9%
Habrà más pacientes tratados con terapia biológica	5,9%
Ttos. más cortos en inmunoterapia	5,9%
Mejora de ttos. actuales -NUEVOS FÁRMACOS-	5,9%
Ttos. más eficaces	5,9%
Se minimizarán los efectos secundarios	5,9%

**Respuesta espontánea**

\* No se han representado porcentajes por debajo del 5%

aún están en fase de ensayos clínicos), que han de permitir establecer el tratamiento a medida de cada paciente. Esto, junto con el desarrollo de nuevos fármacos y de la inmunoterapia, así como la mejora de las técnicas diagnósticas, la mayor comodidad en la posología y la posibilidad de realizar nuevas combinaciones, son algunas de las estrategias que los especialistas creen que veremos en el futuro.

Las vías de investigación abiertas incluyen agonistas de los receptores tipo *toll*, bloqueadores de las citocinas, antagonistas específicos de receptores de citocinas y moduladores de factores de transcripción Syk cinasa, receptor  $\gamma$  activado proliferador de peroxisoma y factor nuclear  $\kappa$ B.

La clasificación de los pacientes con asma por endotipos, sugerida recientemente por Lötvalld<sup>70</sup>, facilitará la investigación futura para establecer asociaciones genéticas, identificación de biomarcadores para endotipos de enfermedad y probar nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos endotipo-específicos. Por lo tanto, el uso de endotipos en la investigación clínica podría identificar grupos de pacientes que se beneficiarán más de tratamientos nuevos y ya existentes, con la mejora sustancial de la atención futura del asma.

**¿Qué cambios puede experimentar la investigación de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?**

Dada la complejidad de la enfermedad alérgica y las múltiples disciplinas que pueden implicarse en su investigación, existe una tendencia a crear unidades multidisciplinares de investigación, integradas

**BASE: 23**

Creación de un equipo multidisciplinar	17,4%
Estudios sobre ttos./mejora de los ttos.	13,0%
Aumento de la iniciativa privada en investigación	13,0%
Cada vez será más internacional	13,0%
Mayor apoyo del sector público	13,0%
Integración de la investigación en la práctica clínica	8,7%
Participación de los pacientes	8,7%

**Respuesta espontánea**

\* No se han representado porcentajes por debajo del 8%

probablemente en estructuras organizativas formadas por un conjunto de centros y grupos de investigación en biomedicina. Estas unidades estudiarán, entre otras cosas, los tratamientos ya existentes para optimizar su eficacia, tal como señala el 17% de los encuestados, así como nuevos tratamientos que puedan mejorar en el futuro el abordaje de los pacientes afectados de enfermedad respiratoria alérgica. La financiación de estas unidades podrá ser tanto pública como privada; los facultativos preguntados no parecen intuir con claridad de qué lado se decantará la balanza.

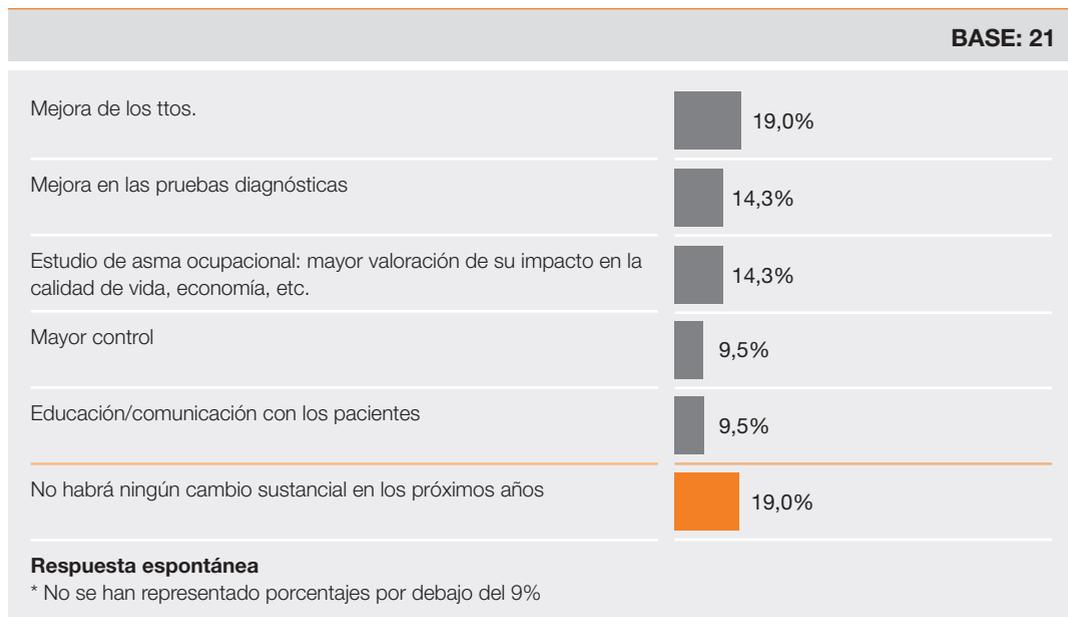
La investigación en salud es un instrumento clave para mejorar la calidad y la expectativa de vida de la población y por ello se ha de fomentar en todo el sistema sanitario como uno de los elementos fundamentales para su progreso. Desde hace algo más de veinte años, el ISCIII destina buena parte de sus presupuestos a la financiación de la investigación sanitaria mediante diferentes fórmulas que quedan actualmente recogidas en los Planes Nacionales de I + D + i. Este fomento de la investigación sanitaria se viene realizando a través de ayudas o subvenciones con cargo a fondos públicos que anualmente convoca el Fondo de Investigación Sanitaria del ISCIII.

La planificación en investigación es un proceso complejo, dinámico y evaluable, en el que concurren factores clínico-epidemiológicos, socioeconómicos y políticos. En un momento de crisis económica como el actual, la financiación para la investigación es un problema recurrente, y más en un país como España, donde la escasez de fondos ha sido un mal endémico<sup>71</sup>.

La integración mundial o globalización que viene produciéndose en las últimas décadas también afectará a la investigación sanitaria. De hecho, la investigación y el desarrollo de intervenciones sanitarias innovadoras llevados a cabo por países con políticas científicas y tecnológicas estables está permitiendo mejorar la salud y el bienestar de poblaciones de otros países.



## ¿Qué cambios pueden experimentar las situaciones especiales de la alergia respiratoria en los próximos 10 años?



En general, se atisba una mejora tanto en las pruebas diagnósticas como en los tratamientos de la enfermedad respiratoria alérgica, aunque no parece que esta mejora vaya a ser notable en los próximos años; de hecho, casi un 20% de los encuestados no espera ningún cambio sustancial.

Es obvio que los esfuerzos que se están haciendo en investigación se traducirán en nuevos conocimientos y nuevos fármacos, pero ninguno supondrá un salto importante en el abordaje de situaciones especiales de la alergia respiratoria, como el broncoespasmo inducido por ejercicio, la EREA, el asma en personas obesas o el asma ocupacional. Sólo en esta última se intuye una mayor valoración de su impacto económico y en la calidad de vida de los pacientes afectados.

## ¿Qué cambios puede experimentar la especialidad de alergología en los próximos 10 años?

De la declaración del *Libro blanco de la alergia* de la WAO se desprende que existe una necesidad de incrementar la formación de pregrado y posgrado en alergia, asma e inmunología clínica en los médicos de atención primaria y pediatras para que atiendan de manera adecuada y puedan ayudar a los pacientes con enfermedades alérgicas. Y no cabe duda de que un mejor conocimiento de la especialidad obtenido durante la formación de pregrado es el germen para el nacimiento de futuros alergólogos.

Como ya se ha explicado en estas páginas, el proyecto de troncalidad desarrollado por el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud supondrá un cambio importante en la formación

**BASE: 27**

Actitud del alergólogo	25,9%
Formación Pregrado universitaria	25,9%
Actitud de las sociedades científicas	18,5%
Colaborar con AP	11,1%
Mejoras en diagnóstico	11,1%
Concienciar a la población	11,1%
Mayor/mejor relación con otras especialidades	7,4%
Actitud de la administración pública	7,4%
Mayor presencia en los hospitales públicos	7,4%
Aumentar la investigación	7,4%
Creación de unidades específicas	7,4%
Mejores ttos.	7,4%
Mayor prestigio de la especialidad	7,4%

**Respuesta espontánea**

\* No se han representado porcentajes por debajo del 7%

de pregrado, agrupando diversas especialidades médicas y su proceso formativo durante un tiempo determinado. Este proyecto de troncalidad establece cuatro itinerarios troncales, entre ellos el médico, en el que se incluye la alergología.

Aparte de la formación de pregrado, los especialistas consultados intuyen cambios en la actitud del alergólogo, que deberá integrarse más en equipos multidisciplinares y colaborar más con la atención primaria, y en las sociedades científicas, que deberán ser capaces de desarrollar planes estratégicos que permitan mantener la actividad científica y la calidad asistencial. También se concederá mayor importancia a la educación de la población, puesto que proporcionar un entrenamiento adecuado y educación para los pacientes y sus familias es fundamental para el manejo de la enfermedad alérgica. En este sentido, las modernas tecnologías de la información serán valiosas, sobre todo para educar a los más jóvenes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens J, Togías A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):58-160.
3. Castillo Vizueté JA, Mullol Miret J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol* 2008;44:597-603.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (updated). Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
5. D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:95-102.
6. Esteban Vasallo E, Domínguez Berjón F, Astray Mochales G, Génova-Melera R, Pérez-Sanía A, Sánchez Pecurra L, et al. Prevalencia de enfermedades crónicas diagnosticadas en población inmigrante y autóctona. *Gac Sanit* 2009;23:548-52.
7. Rottem M, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Atopy and asthma in migrants. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:198-204.
8. Domínguez-Ortega J, González de Olano D, Trujillo MJ, Henríquez A, Losada A, Rodríguez-Domínguez B, en representación del Grupo ESPLORA. Perfil de sensibilización alérgica en inmigrantes residentes en la zona centro de España. *Anales Sis San Navarra* 2011;34(1):43-50.
9. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Supl 2):561-8.
10. Huerta J, Del Olmo H, Valdés A. Prevalencia y factores asociados de rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2008;17(2):56.
11. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs-a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128 (3 Suppl):S4-24.
12. Serra Batlles J, Plaza V, Comella C. Cambios en la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida y los costes en una cohorte de pacientes asmáticos seguidos durante 10 años. *Arch Bronconeumol* 2011;47:482-7.
13. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-7.
14. Fernández-Caldas E. Presente y futuro de la inmunoterapia. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16(Extraordinario Núm. 1):6-12.
15. Baeza de Ocariz ML. Nuevos alérgenos, nuevas patologías alérgicas. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17(Extraordinario Núm. 2):61-85.
16. Pando V, Ferreira C. Proteómica: hacia el entendimiento del lenguaje de las proteínas. *Biotechnología* 2007;14:97-108.
17. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1089-94.
18. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en escolares de 6 y 7 años. *Arch Bronconeumol* 2009;45:224-9.
19. Álvarez MJ, Olaguibel JM, Lasa E, Arroabarren E, Gómez A, Gómez B. De la rinitis al asma: ¿una o dos enfermedades? *Ann Sist Sanit Navarra* 2003;26 (Supl 1):549-57.

20. Eriksson J, Bjerg A, Lötval J, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med* 2011;105(11):1611-21.
21. Meurer JR, Lusting JV, Jacob HJ. Aspectos genéticos de la etiología y el tratamiento del asma. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:715-25.
22. Zhang D, Xia J, Chen X. Tendencias temporales de las concentraciones de citocinas Th1 y Th2 en esputo inducido de pacientes asmáticos durante infecciones víricas agudas de las vías respiratorias superiores. *Arch Bronconeumol* 2010;46(9):459-65.
23. Ramos-Barbón D. Asma. *Arch Bronconeumol* 2007;43 (Supl 2):53-14.
24. De Arriba S, Ortega C, Pellegrini C. Genética del asma. *Bol Pediatr* 2010;50:188-92.
25. Vergara C, Sánchez JM, Martínez B, Caraballo L. Epigenética en asma. *latreia* 2009;22(4):359-71.
26. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199(11):1567-75.
27. Akdis M, Blaser K, Akdis C. Nuevos conceptos en la patogénesis, prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.
28. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Papel de los receptores toll-like en las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2010;46:135-42.
29. Belda J. La inflamación en el asma: aspectos diagnósticos y marcadores de la evolución. *Arch Bronconeumol* 2004;40 (Supl 6):523-6.
30. Moreno Galdó A. Marcadores de la enfermedad asmática: de la función pulmonar al aire espirado. *An Pediatr* 2004;2:37-47.
31. Wark PA, Gibson PG. Clinical usefulness of inflammatory markers in asthma. *Am J Resp Med* 2003;2(1):11-9.
32. Álvarez A, Sánchez C, Garrido G, Guevara M, Riaño A, Varona P, et al. Características de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y su uso como marcador de la activación eosinofílica en procesos patológicos inflamatorios. *Acta Farm Bonaerense* 2005;24(4):601-9.
33. Santana C, Castrillo S, Moraleda C. Diagnóstico del asma infantil. *Novedades. Bol Pediatr* 2007;47 (Supl 2):572-87.
34. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. *Arch Bronconeumol* 2011;47 (Supl 2):510-6.
35. Dodig S, Richter D, Zrinski-Topi R. Inflammatory markers in childhood asthma. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(4):587-99.
36. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Specific, novel and future therapies *Respiratory Med* 2007;101(3):378-88.
37. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):233-8.
38. Castillo JA, Navarro A, Quirce S, Molina J, García-Marcos L, Juliá B, et al. Prevalencia y características de la rinitis en pacientes asmáticos de las consultas de Atención Primaria, Alergología y Neumología en España (Estudio AIR). *Med Clin (Barc)* 2011;136(7):284-9.
39. Ciprandi G, Capasso M, Varricchio A. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010;65:264-8.
40. Tellería Orriols JJ, Blanco Quirós A. Farmacogenética en el tratamiento del asma. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:221-3.
41. Úbeda MI, Murcia J, Castillo JA. Tratamiento de las sibilancias recurrentes/asma en el niño menor de 3 años de edad. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(41):97-120.
42. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.



43. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
44. Úbeda MI, Murcia J, Castillo JA. Sibilancias recurrentes en los primeros años de vida. Manejo en atención primaria. Documentos técnicos del GVR (publicación DTGVR-4) 2010. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
45. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
46. Moreno Galdó A. Marcadores de la enfermedad asmática: de la función pulmonar al aire espirado. *An Pediatr* 2004;2:37-47.
47. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Korta J, Corcuera P, Mintegua J, et al. Concordancia en niños entre las resistencias de la vía aérea medidas mediante pletismografía con y sin cierre del oclusor. *Arch Bronconeumol* 2010;46:160-4.
48. Paggiaro P. Nuevos datos sobre el tratamiento del asma. *Medicina respiratoria* 2008;3(1):45-52.
49. Cazzola M, Segreti A, Matera MG. New bronchodilators in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:6-12.
50. Cisneros C, Ruiz MA, Ancochea J. Perspectivas de futuro en el tratamiento del asma. *Pneuma* 2006;5:95-107.
51. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65(3):341-84.
52. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(4):217-30.
53. Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2005;41:569-78.
54. Mendoza A, Gorena S. Leucotrienos y asma. *Rev Soc Bol Ped* 2007;46(2):113-7.
55. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-707.
56. Cabrera-Navarro P. Antiinmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2006;42:241-5.
57. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
58. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):265-9.
59. Valenta R, Niederberger V. Alérgenos recombinantes para inmunoterapia. *JACI* 2007;119:826-30.
60. Casale TB, Stokes JR. Formas futuras de inmunoterapia. *JACI* 2011;127:8-15.
61. Chivato Pérez T. El papel del especialista en Alergología en el siglo XXI. *Alergol Inmunol Clin* 2004;19:131-2.
62. García Pérez MA, Amaya Pombo C, Negro Álvarez JM. La Alergología en España: pasado, presente y previsiones de futuro. *Alergol Inmunol Clin* 2005;20:41-7.
63. Rozman C. Reflexiones sobre la investigación biomédica en España. *Med Clin (Barc)* 2003;120(1):19-23.
64. Pacheco Galván A. Asma en la senectud. *Rev Clin Esp* 2002;202(8):438-40.
65. Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007;43(3):171-5.
66. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
67. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):3-10.

68. Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, Haahtela T, Kohno S. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. *Treat Respir Med* 2005;4(5):325-36.
69. Álvarez Gutiérrez FJ. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB04-32%20fenotipos%20asma.pdf>.
70. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
71. Catalá López F, Álvarez Martín E, Génova Maleras R, Morant Ginester C. Relación en España entre la investigación sanitaria financiada por el Sistema Nacional de Salud y la carga de enfermedad en la comunidad. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:137-51.





**ESTEVE**

[www.esteve.com](http://www.esteve.com)