

COMORBILIDADES EN EL PACIENTE ASMÁTICO

Soledad Alonso Viteri, M^a Socorro Pérez Bustamante

COMORBILIDADES EN EL ASMA

Entendemos por comorbilidad la presencia de un factor potencialmente agravante del proceso de base.

No es raro encontrar en nuestros pacientes con asma procesos coexistentes con su diagnóstico, que pueden influir en la evolución de la enfermedad o modificar la respuesta al tratamiento de la misma. De hecho, existen estudios que manifiestan que hasta un 90% de los pacientes con asma padecen de comorbilidad.

En la presente actualización hacemos referencia a aquellos procesos potencialmente agravantes que más interés han demostrado en los últimos años, si bien esta lista sin duda se amplía día a día y no termina de estar aclarado el o los mecanismos por los cuales interactúan las diferentes patologías.

RINITIS

La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal que puede resultar de la acción de múltiples agentes. Se barajan cifras de prevalencia que oscilan entre un 5 y un 20%⁽¹⁾. La alta prevalencia y los efectos sobre la calidad de vida han posicionado a la rinitis alérgica como la principal enfermedad respiratoria crónica⁽²⁾.

Clínicamente, la rinitis se manifiesta con bloqueo o congestión nasal, secreción serosa o seromucosa y estornudos. Estos mismos síntomas pueden constituir parte de una respuesta fisiológica de la nariz ante estímulos irritantes (humos, vapores, polvos, olores fuertes, etc.). En general, y siguiendo a Mygind, se deben considerar patológicos si duran más de 1 hora al día la mayor parte de los días del año, o si obligan al paciente a consumir medicación para aliviarlos.

TABLA 1. Clasificación de la rinitis

Infecciosa	Vírica Bacteriana Otros
Alérgica, según	Alérgeno responsable: perenne, estacional Duración: intermitente, persistente Gravedad: leve, moderada, grave
Ocupacional	
Inducida por fármacos	Aspirina Otras medicaciones
Hormonal	
Otras causas	NARES Por irritantes Por alimentos Emocional Atrófica
Idiopática	

La clasificación propuesta en el estudio ARIA (Tabla 1) distingue, entre rinitis infecciosa, alérgica, ocupacional, inducida por fármacos, hormonal, otras causas e idiopática.

Existen un elevado número de pacientes en los que co-existen ambas enfermedades, existiendo una relación temporal entre ambas, siendo la rinitis la que suele preceder al asma. El concepto de “una vía respiratoria, una enfermedad” radica en un elevado número de mediadores similares así como un infiltrado inflamatorio celular similar⁽³⁾.

La rinitis es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo del asma. En los pacientes asmáticos, la presencia de rinitis

puede estar asociada a un control inadecuado de la enfermedad.

Por todo esto, los pacientes con rinitis persistente siempre deben ser interrogados en relación a síntomas de asma. Se deben hacer 4 preguntas sencillas:

- ¿Ha tenido algún ataque o ataques recurrentes de sibilancia?
- ¿Ha tenido tos molesta, especialmente por la noche?
- ¿Tose o tiene una respiración sibilante después de hacer ejercicio?
- ¿Siente opresión en el pecho?

Si la respuesta es Sí a algunas de estas preguntas, el paciente puede ser asmático.

POLIPOSIS NASOSINUSAL

Los pólipos son unas tumoraciones benignas de carácter inflamatorio que se originan en la mucosa de los senos paranasales. En la mayoría de los casos, su origen está en la mucosa de los senos etmoidales. Su prevalencia en la población general se estima en alrededor del 4%. Son más frecuentes en los hombres que en las mujeres (3:1), aunque en el grupo asociado al asma bronquial su presencia es similar en ambos sexos, o ligeramente superior en mujeres con triada ASA⁽⁴⁾.

Clínicamente, el síntoma más frecuente es la obstrucción nasal, añadiéndose también, en un porcentaje alto de enfermos, un mayor o menor grado de hiposmia (Tabla 2).

Aproximadamente un 30% de los pacientes con poliposis tienen historia de asma. Muchos casos añaden hiperreactividad bronquial e incluso, a largo plazo, los pacientes con pólipos tienen mayor riesgo de desarrollar asma.

Dentro de la población de asmáticos, la frecuencia global de poliposis nasal en asmáticos no sensibles a la aspirina es de alrededor de un 10%; pero en aquellos pacientes con intolerancia a la aspirina y asma bronquial (3-10% de asmáticos), la prevalencia de poliposis nasal puede llegar al 70%, siendo normalmente más severa y recurrente que en el resto y asociando una importante rinosinusitis. El paciente tipo de este síndrome suele empezar con una rinitis

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la poliposis

Edad de inicio: entre los 14 y 81 años	
Sexo (V/M) 3:1	
Obstrucción nasal	> 95 %
Rinorrea	60 %
Estornudos	60 %
Hiposmia	75 %
Drenaje postnasal	65 %
Dolor facial	35 %
Prurito ocular	25 %
Historia de asma	30 %
Intolerancia a AINES	5,5 %
Rinitis alérgica	10 %
Sinusitis	33 %

Tomado de Bonfils P. Poliposis nasosinusal. Otorrinolaringología. 2012; 41 (1): 1-25.

perenne intensa, a lo largo de unos meses se inicia una congestión nasal crónica y la exploración física revela los pólipos nasales.

La cirugía, lejos de empeorar el asma bronquial conlleva, en la mayoría de los pacientes, una importante mejoría en la evolución clínica del mismo; no obstante, deberá ser bien controlado médicamente antes.

La triada de Widal (*Samter*) asocia de forma clásica poliposis nasosinusal, asma e intolerancia a la aspirina y a los AINES.

En estos pacientes, las pruebas cutáneas con alérgenos son sistemáticamente negativas, la frecuencia de poliposis puede llegar al 70% y presentan una importante inflamación de las vías aéreas, con una rinitis perenne intensa y eosinofilia en los exudados muy elevadas⁽⁵⁾.

La recidiva de los pólipos tras la cirugía es mucho más frecuente en estos pacientes. La patogenia de este cuadro se ha centrado, sobre todo, en el asma bronquial, desarrollándose la idea de un bloqueo de la enzima ciclooxigenasa, con desvío del metabolismo del ácido araquidónico hacia la formación de leucotrienos. Se ha observado que, también a nivel nasal, las reacciones inducidas tras la provocación con

aspirina implican un aumento de la permeabilidad vascular, de la secreción glandular, una posible activación mastocitaria y un aumento de LTC₄ (mediador pro-inflamatorio y quimiotáctico). Aunque las alteraciones observadas en los pólipos del ASA tríada no puedan ser extrapoladas al resto, el hecho de que estos pacientes tengan una inflamación de las vías aéreas particularmente severa (con participación de importantes mediadores inflamatorios y una incidencia muy elevada de pólipos) subraya la importancia de un mecanismo inmuno-inflamatorio en la patogenia de la poliposis nasal.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La patogénesis de la ABPA es una reacción compleja de hipersensibilidad, que se manifiesta en pacientes asmáticos o fibrosis quística. Existen datos de prevalencia de la ABPA en el asma que varía del 2 al 10%⁽⁶⁾. Se produce cuando el árbol bronquial es colonizado por *Aspergillus* spp y conlleva episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impacto mucoso, que pueden provocar bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio. En estos pacientes existe un incremento en la respuesta Th2 de los linfocitos CD4 como respuesta a los antígenos de *Aspergillus* spp a nivel broncoalveolar y sistémico, esto conlleva un incremento de la eosinofilia y de los niveles séricos de IgE2.

La sintomatología clínica de la ABPA conlleva episodios recurrentes de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos, con fiebre, malestar, expectoración de moldes mucosos oscuros, eosinofilia y, en ocasiones, hemoptisis. Los hallazgos radiológicos suelen mostrar infiltrados parenquimatosos (habitualmente, en lóbulos superiores), atelectasias por impacto mucoso y signos característicos de bronquiectasias. Los pacientes muestran signos de obstrucción de la vía aérea, con atrapamiento aéreo y disminución de FEV₁ e incremento del volumen residual.

La evolución de la enfermedad depende de la reexposición a los ambientes donde se inhalan las esporas y del tratamiento recibido. Habitualmente, los cuadros ligeros o modera-

TABLA 3. Criterios diagnósticos de aspergilosis broncopulmonar alérgica

Criterios mínimos esenciales para el diagnóstico de la ABPA_BC

- Asma
- Pruebas cutáneas de reactividad inmediata a antígenos de *Aspergillus* spp
- Elevación específica de IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus* en suero
- Concentraciones séricas de IgE > 400 IU/ml
- Bronquiectasias proximales*

Criterios adicionales

- Eosinofilia periférica > 500 cel/mm³
- Precipitinas positivas
- Infiltrados pulmonares en radiografía de tórax o tomografía computarizada

**La ausencia de este criterio clasifica la ABPA como ABPA-S. (Tomado de Fraz Lázaro J. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En: Peláez A, Dávila I, eds. Tratado de alergología clínica. Madrid: Ergon; 2007. p. 773-85).*

dos son reversibles, sin embargo las reacciones severas y sostenidas por tiempo prolongado pueden producir bronquiectasias irreversibles, fibrosis pulmonar, neumonías de repetición y, eventualmente, insuficiencia respiratoria (Tabla 3). El uso de esteroides se ha asociado a un número significativamente menor de recurrencias y de daño bronquial⁽⁷⁾.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ASMA

La enfermedad por reflujo está ligada a numerosas enfermedades respiratorias. No solo en su vertiente más conocida como es el reflujo ácido, sino también en lo que hace referencia al reflujo básico, el líquido y el gaseoso.

Existen estudios que han demostrado una relación independiente entre obesidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico y ronquido, con la aparición de síntomas respiratorios y diagnóstico de asma en adultos⁽⁸⁾. Existe, además, evidencia que el reflujo gastroesofágico induce asma y que ésta, causa un empeoramiento de aquél.

Asimismo, se ha visto que un alto porcentaje de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico coexiste con el diagnóstico de asma o de síntomas respiratorios, independientemente de la medicación de base⁽⁹⁾.

Los mecanismos por los cuales el reflujo puede producir síntomas respiratorios no son del todo conocidos, sin embargo se postulan diferentes teorías:

- Irritación directa del epitelio de la vía aérea.
- Hipersensibilidad de las vías del reflejo de la tos.
- Insuficiencia en la barrera antirreflujo, bien por hipotonía del esfínter esofágico inferior, bien por un exceso de relajación en el mismo.
- Disminución del aclaramiento del ácido a nivel del tubo esofágico.

Ante un paciente con asma siempre debemos interrogar sobre los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sobre todo en aquellos que presentan un mal control de la enfermedad, debemos indagar por síntomas no típicos de reflujo ácido.

Se ha visto que los antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones reducen los síntomas esofágicos y respiratorios de los pacientes con enfermedad por reflujo y asma.

OBESIDAD Y ASMA

En las últimas cuatro décadas se ha visto un incremento en la prevalencia de asma y de la obesidad en los países desarrollados.

Existen varios estudios epidemiológicos en niños y adultos que han confirmado la presencia de conexión entre obesidad y asma, independientemente de otros factores como la sensibilización a alérgenos o el sexo^(10,11). La obesidad es una comorbilidad presente en muchos de nuestros pacientes asmáticos y que influye tanto en la evolución como en la respuesta a los tratamientos.

Se plantea en el momento actual si la obesidad es secundaria al uso de esteroides sistémicos y a la inactividad que conlleva el asma grave⁽¹²⁾ o bien si es una entidad inde-

pendiente, que influye en la fisiopatología y en la respuesta a los tratamientos.

Se han postulado diferentes mecanismos por los cuales asma y obesidad tendrían esta interrelación:

- La potencial presencia de genes comunes entre asma y obesidad. Es biológicamente plausible que los genes relacionados con uno de los procesos estén también implicados en el otro. Se ha visto que los *loci* que codifican para genes de receptores de glucocorticoides, del receptor β_2 -adrenérgico y del complejo principal de histocompatibilidad, participan en vías implicadas, tanto en el metabolismo basal como en la actividad inflamatoria y reguladora del asma⁽¹³⁾.
- El efecto proinflamatorio de la obesidad. El TNF α se encuentra elevado en las personas con obesidad y se relaciona directamente con la grasa corporal; asimismo, se encuentra también elevado en los pacientes con asma. Lo mismo sucede con la IL-6. Por otro lado, la leptina es una hormona que incrementa el metabolismo basal y que estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y TNF- α , por lo que es evidente que ambos procesos comparten vías inflamatorias. Existen estudios que incluso correlacionan el grado de obesidad con el grado de severidad del asma⁽¹⁴⁾.
- Efecto de la obesidad en la mecánica respiratoria. Se sabe que la obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, lo que altera la respuesta al estrés fisiológico como es el ejercicio físico.
- Aumento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con obesidad.

Por todo lo anterior parece cada vez más evidente que, entre obesidad y asma, existe una base común, que va más allá de la mera coincidencia epidemiológica observada.

SAOS Y ASMA

Más allá de la contribución que la obesidad puede tener en el asma y en el desarrollo y peor control del síndrome de apnea obstructiva

de sueño (SAOS), se ha visto que existe una relación entre SAOS y asma.

Los mecanismos implicados son desconocidos pero se postulan diferentes teorías⁽¹⁵⁾:

- Aumento del tono parasimpático durante el episodio de apnea.
- Reflejo broncoconstrictor inducido por la hipoxemia.
- Alteración de los receptores neuronales de la vía aérea alta, que tendría más relación con los síntomas nocturnos.
- Cambios en la secreción neurohormonal nocturna.
- Aumento de los mediadores proinflamatorios, más implicados en la sintomatología diurna.

Es conocido que el SAOS empeora el asma nocturna, pero parece que puede tener también un impacto potencial en los síntomas diurnos de la enfermedad, como ha sido demostrado en diferentes estudios⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Existen estudios que demuestran que los pacientes con apnea del sueño y asma tienen alteraciones respiratorias en fase REM más frecuentes, frente a los pacientes que no presentan asma. Estas alteraciones son independientes de la obesidad y del grado de control del asma⁽¹⁹⁾.

Además, se ha observado que, en pacientes con SAOS y asma, el tratamiento con CPAP mejora los síntomas asmáticos tanto diurnos como nocturnos, disminuye el uso de medicación de rescate, mejora los niveles de *peak flow* y la calidad de vida⁽²⁰⁾.

DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES (DCV) Y ASMA

En sujetos sanos, las cuerdas vocales efectúan una aducción durante la fase inspiratoria, y una aducción ligera en la fase espiratoria. En pacientes con DCV, los dos tercios anteriores de las cuerdas vocales presentan una aducción durante la inspiración, la espiración o en ambas fases del ciclo respiratorio formando una pequeña apertura romboidea en la zona posterior. Este acercamiento entre las cuerdas vocales produce una obstrucción al flujo aéreo

que puede producir sibilancias, opresión torácica, tos y respiración entrecortada.

Se estima que hasta un 40% de los pacientes con asma con mal control podrían asociar disfunción de cuerdas vocales⁽²¹⁾.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la observación directa de las cuerdas vocales por medio de un rinolaringoscopio de fibra óptica cuando el paciente presenta los síntomas. Pero una exploración normal no excluye el diagnóstico.

Su etiología es desconocida pero se relaciona con psicomorbilidad como la depresión o trastornos de somatización.

El tratamiento con técnicas de ejercicios respiratorio, fonatorio y relajación suele resultar eficaz.

TABACO Y ASMA

Existe una clara relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de hiperreactividad bronquial en población general, habiendo sido demostrado, además, que el tabaquismo activo favorece la aparición de asma^(22,23) y que el consumo de tabaco afecta a la evolución y respuesta a los tratamientos de los pacientes con asma. Pero, no solo el consumo activo de tabaco se ha visto implicado en el desarrollo de patología respiratoria. La exposición pasiva al humo de tabaco, tanto durante la gestación como en la vida extrauterina, aumenta el riesgo de padecer asma, tanto en la edad infantil como durante la edad adulta.

COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN EL ASMA

El *stress* emocional puede provocar una crisis asmática en los pacientes con esta patología.

La disnea funcional es un patrón anómalo respiratorio que aparece en algunos pacientes con asma y que el paciente define como una falta de aire que le obliga a suspirar y que se asocia al nerviosismo y malestar general. Se asocia a alteraciones emocionales y tiene gran relación con los trastornos de ansiedad.

La prevalencia de disnea funcional en población general es de un 5-10%, pero entre la población asmática alcanza el 40%^(24,25).

Para evaluar la presencia de disnea funcional contamos con el test de Nijmegen, que permite una evaluación objetiva de esta alteración, tanto en pacientes sanos como con diagnóstico de asma.

Debemos sospechar una disnea funcional cuando nos encontremos ante un paciente con asma con mal control (ACT menor de 19), con una puntuación AQLQ menor de 19, mala percepción de síntomas y diagnóstico previo de ansiedad⁽²⁶⁾.

Entre los pacientes asmáticos, tanto la disnea funcional con la ansiedad y alexitima son más frecuentes.

Diversos estudios han demostrado, además, que la presencia de ansiedad entre los pacientes con asma es más frecuente que en población general. Incluso se ha postulado que la presencia de patología ansioso-depresiva en la infancia favorece la aparición de asma en la edad adulta⁽²⁷⁾.

Lo que sí es evidente y demostrado es que la presencia de comorbilidad psiquiátrica se asocia a un peor control del asma y peor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
2. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, et al. The work impact of asthma and rhinitis. Findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (6): 610-8.
3. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994; 49 (19 Suppl): 1-34.
4. Bonfils P. Poliposis nasosinusal. *Otorrinolaringología*. 2012; 41 (1): 1-25.
5. Sánchez Celemín F, Amorós Rodríguez LM, et al. Poliposis nasosinusal. En: Negro Álvarez JM (ed.). *Rinitis*. 2ª ed. Barcelona: MRA Ediciones; 2004. p. 279-87.
6. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2012; 30 (04): 201-8.
7. Fraz Lázaro J. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En: Peláez A, Dávila I, eds. *Tratado de alergología clínica*. Madrid: Ergon; 2007. p. 773-85.
8. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 2004; 24: 116-21.
9. Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, et al. The relation between gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms in a population based study. *Chest*. 2006; 129: 1051-6.
10. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 185-93.
11. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Resp J*. 2013; 41 (2): 323-9.
12. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013; 143 (2): 406-14.
13. Castro-Rodríguez JA. Relación entre obesidad y asma. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (3): 171-5.
14. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008; 63 (1): 14-20.
15. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnoea and asthma: what are the links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5 (1): 71-8.
16. Polomis DA et al. Association of daytime asthma and obstructive sleep apnea symptoms. *Am R Respir Crit Care Med*. 2009; 179: A2184.
17. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest*. 2009; 135 (5): 1125-32.
18. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma*. 2012; 49 (6): 620-28.
19. Gutiérrez MJ, Zhu J, Rodríguez-Martínez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical fea-

- tures of obstructive sleep apnea in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48 (6): 592-600.
20. Lafond C, Sériès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2007; 29 (2): 307-11.
 21. Newman KB, Mason UG, III, Schmaling KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1382-6.
 22. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ.* 1996; 312 (7040): 1195-9.
 23. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (10): 1094-100.
 24. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados por asma en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 267-71.
 25. McLean et al. Use of Nijmegen hyperventilation questionnaire and hyperventilation provocation test in a hospital asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: A652.
 26. Martínez-Rivera C, Vennera M del C, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Perfil psicológico de los pacientes con asma bronquial y disnea funcional: comparación con población asmática e impacto sobre la enfermedad. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (2): 73-8.
 27. Scott KM, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Childhood adversity, early-onset depressive/anxiety disorders and adult-onset asthma. *Psychosom Med.* 2008; 70: 1035-43.