



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS DE ASMA GRAVE QUE  
PRESENTAN UN ALTO PORCENTAJE DE  
CÉLULAS BRONQUIALES EN EL ESPUTO  
INDUCIDO

**Alumno: Lucía López Vergara**

**Tutor: Eduardo García Pachón**

**Tutor: Elisabet Vera Solsona**

Curso: 2019/2020

## INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. Justificación.....	10
4. HIPÓTESIS.....	11
5.OBJETIVOS.....	11
5.1. Objetivo principal.....	11
5.2. Objetivos específicos.....	11
6. MATERIAL Y METODOS.....	12
6.1 Ámbito del estudio.....	12
6.2 Sujetos del estudio.....	12
6.2.1 Criterios de inclusión.....	12
6.2.2 Criterios de exclusión.....	12
6.3 Descripción del estudio.....	12
6.4. Variables del estudio.....	13
6.4.1 Variables descriptivas.....	13
6.4.2 Variables resultado.....	13
6.4.3. Definición de variables.....	14
6.5 Metodología de análisis de datos.....	15
6.6 Análisis estadístico.....	15
6.6.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	15
6.6.2 Análisis bivalente.....	16
6.7. Dificultades y limitaciones.....	16
7. PLAN DE TRABAJO.....	17
7.1 Cronograma.....	17
7.2. Utilidad y aplicabilidad práctica.....	17
8.PRESUPUESTO.....	18
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
10. RESULTADOS.....	19
11. DISCUSION.....	22
11.1. Conclusión y recomendaciones para futuras investigaciones.....	23
12. BIBLIOGRAFIA.....	24
13. ANEXOS.....	28

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

ACQ: Asthma Control Questionnaire

ACT: Asthma Control Test

AGNC: Asma grave no controlada

CB-High: Alto porcentaje de células bronquiales

CB- Low: Bajo porcentaje de células bronquiales.

CEICA: Comité Ético de Investigación Científica en Aragón

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FE<sub>NO</sub>: Fracción exhalada de óxido nítrico

FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (Forced expiratory volumen)

FVC: Capacidad vital forzada (Forced vital capacity)

GCI: Glucocorticoides inhalados

GCO: Glucocorticoides orales

GEMA: Guía Española para el manejo del Asma

GINA: Global Initiative of Asthma

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IPA: Índice paquetes-año

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LABA:  $\beta$ -2 agonistas de acción larga (Long-acting beta-agonist).

NO: Óxido Nítrico

ppb: Partes por billón

RIC: Rango intercuartílico.

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El asma bronquial es una enfermedad heterogénea con elevada prevalencia. A pesar de los nuevos tratamientos hay pacientes en los que persiste un mal control de la misma. En los últimos años se han identificado nuevos fenotipos en función de características fisiológicas, clínicas y de función pulmonar con el objetivo de orientar los tratamientos de una forma más precisa. El esputo inducido es una técnica inocua y sencilla mediante la que se puede analizar la celularidad de la vía aérea. En él se pueden cuantificar las células bronquiales, asociadas en estudios recientes a mayor severidad del asma y mayor necesidad de corticoides.

**Objetivo:** El objetivo es determinar si un recuento elevado de células bronquiales juega un papel en el mal control del asma grave.

**Metodología:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 117 pacientes procedentes de la Unidad de asma grave del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se analizaron diferentes características clínicas, de función respiratoria y la celularidad en el esputo inducido. Posteriormente se compararon las variables en función de si presentaban un alto o un bajo recuento de células bronquiales en esputo. La significación estadística se determinó cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La mediana de edad fue de 55 años (RIC 41-64), con un predominio de mujeres (68,4%). El 35% de los pacientes presentaba mal control del asma. En un 63,2% de los pacientes el porcentaje de células bronquiales fue elevado. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto al género, fenotipo inflamatorio, eosinófilos en esputo, dosis de corticoide inhalado, ACT y FEV1 ( $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** En este estudio no se demostró que un valor elevado de células bronquiales en el esputo inducido determine un mal control del asma.

**Palabras clave:** asma grave, esputo inducido, células bronquiales, fenotipos

## 2. ABSTRACT

**Background:** Asthma is a heterogeneous disease with a high prevalence. Despite the new treatments, there are patients in whom poor control persists. In recent years, new phenotypes have been identified based on physiological, clinical, and lung function characteristics in order to guide treatments more precisely. Induced sputum is a safe and simple technique by which the cellularity of the airway can be analyzed. In it, epithelial cells can be quantified, associated in recent studies with greater severity of asthma and greater need for corticosteroids.

**Objective:** The aim of this study was to determine if an elevated epithelial cell count plays a role in poor control of severe asthma.

**Methods:** Retrospective study that included 117 patients from the severe asthma Unit of the Miguel Servet Hospital in Zaragoza. Different clinical characteristics, respiratory function and cellularity in the induced sputum were analyzed. Subsequently, the variables were compared depending on whether they had a high or low sputum bronchial cell count. Statistical significance was determined when  $p < 0.05$ .

**Results:** The median age was 55 years (RIC 41-64), with a predominance of women (68.4%). 35% of the patients had poor asthma control. In 63.2% of patients, the percentage of bronchial cells was high. No statistically significant differences were obtained regarding gender, inflammatory phenotype, sputum eosinophils, inhaled corticosteroid dose, ACT and FEV1 ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** In this study, it was not demonstrated that a high value of epithelial cells in the induced sputum determines poor asthma control.

**Key words:** severe asthma, induced sputum, epithelial cells, phenotypes.

### 3. INTRODUCCIÓN

El Asma bronquial es un problema de salud mundial. Se estima que en el mundo existen cerca de 300 millones de asmáticos, según los datos publicados en la última revisión de Asma Report 2014. Su prevalencia ha ido aumentando en las últimas décadas y factores como la contaminación ambiental y la predisposición genética pueden explicar este fenómeno(1).

Las Guías de Práctica Clínica han conseguido mejorar el diagnóstico de los pacientes con asma bronquial, pero sigue existiendo un porcentaje elevado de pacientes con un mal control del asma(2). Todo esto da lugar a un consumo elevado de recursos sanitarios y pérdida de productividad laboral, estimándose que, en Europa, el coste indirecto del Asma alcanza los 14400 millones de euros anuales(3,4).

En España también se observa este aumento de prevalencia en relación con el desarrollo industrial. En general, se considera que el asma afecta al 5% de la población variando entre regiones desde un 1% en Huelva hasta un 4,7% en Galdakao, según el Estudio Europeo de Salud Respiratorio(5,6).

En niños, la prevalencia es mayor, alrededor de un 10%(7) y si hacemos referencia a la presencia de sibilancias en el último año, la prevalencia podría oscilar entre el 7.1% y el 12.9% en niños de 6-7 años y entre 7.1 y el 15.3 en adolescentes de 13-14 años, según los datos publicado por Carvajal-Urueña et al. en 2005, encontrando la mayor prevalencia en A Coruña y Bilbao en niños y A Coruña y Asturias en adolescentes (8) . La prevalencia de asma en niños de 5-6 años aumentó en el ISAAC –III respecto a los datos encontrados en el ISAAC I (9).

Estas diferencias parecen explicarse por su asociación con factores genéticos, proporción de población inmigrante, factores medioambientales, organizativos y asistenciales de los distintos Servicios Autonómicos de Salud(10).

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Se caracteriza por ser una inflamación crónica de las vías

respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente(2,7,11).

El asma grave se define por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a dosis altas para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA, 5 de GINA)(12) siendo el Asma Grave No Controlada (AGNC) aquella en la que persiste el mal control pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas en el último año o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses (13).

La falta de control se objetiva por las siguientes características:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5
- > 2 exacerbaciones graves o haber recibido
- > 2 ciclos de glucocorticoides orales (> 3 días de cada uno) en el año previo.
- > 1 hospitalización por exacerbación grave al año.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 70% ó FEV1 < 80% tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con AGNC constituye parte de la acción diagnóstica ya que se precisa de una caracterización de estos pacientes para iniciar un tratamiento específico (13–16).

A través de estudios basados en análisis de clusters atendiendo a la historia natural, patobiología, clínica, función pulmonar y respuesta terapéutica, se han identificado distintos fenotipos (15) en función de clínica o fisiopatología, del desencadenante que lo origina o del fenotipo inflamatorio (Anexo I).

El estudio del fenotipo inflamatorio en asma grave mediante técnicas no invasivas, como la medición de la Fracción exhalada de óxido nítrico (FE<sub>NO</sub>) o

el análisis de la celularidad inflamatoria en esputo inducido, proporciona una visión patogénica de la vía aérea, útil para el control y tratamiento del asma en este tipo de pacientes(17).

El óxido nítrico es un potente vasodilatador implicado en la respuesta inflamatoria del asma. Se puede detectar mediante la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), aportando información sobre la inflamación bronquial eosinofílica. Para el diagnóstico se establece un punto de corte superior a 40 ppb (2,17).

El esputo inducido es una técnica reproducible y válida para el estudio de la inflamación en la vía aérea, que ofrece una información posiblemente en conjunto superior al lavado bronquial o broncoalveolar, con la ventaja de no ser invasiva, de modo que se puede utilizar incluso en niños, pacientes graves o descompensados. Es más barata, rápida y las secreciones obtenidas están más concentradas. Sin embargo, y debido a los múltiples factores tanto técnicos como derivados de los sujetos que pueden modificar sus resultados, debemos ser cautos en su interpretación(18,19).

La seguridad de la prueba, está fuera de duda, de forma que puede ser utilizada incluso en situaciones de crisis asmática. Ya que aunque la inhalación de soluciones hipertónicas puede provocar broncoconstricción en asmáticos, la administración de fármacos beta-adrenérgicos previos a la inducción de esputo, ha demostrado ser eficaz para prevenir dicho efecto adverso(20,21).

La constatación de la presencia de eosinofilia en esputo es de utilidad diagnóstica en situaciones en las que exista una clínica atípica, o en el diagnóstico diferencial con otras patologías respiratorias que cursan con hiperreactividad bronquial (reacción asmática secundaria) como la bronquitis crónica(22) .

En los últimos años han aparecido los tratamientos biológicos para el asma cuya diana principal es el eosinófilo. La IgE es una inmunoglobulina que se une a los receptores de las células inflamatorias como los eosinófilos. El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea de forma específica esta inmunoglobulina, reduciendo el número de exacerbaciones graves, así

como la sintomatología y la necesidad de glucocorticoides inhalados(23). Otros anticuerpos monoclonales están dirigidos frente a la IL-5, mediador en la activación de los eosinófilos. Uno de ellos, el Mepolizumab, ha demostrado una disminución de las exacerbaciones con una cifra mayor a 300 eosinófilos en sangre periférica y de la sintomatología asociada a rinosinusitis crónicas con poliposis nasal, así como una disminución en la dosis de glucocorticoides orales(24). El Reslizumab también ha presentado una reducción en las exacerbaciones y un mejor control del asma en este tipo de pacientes, pero no una disminución en la dosis de GCO(25). El Benralizumab se une a la subunidad alfa del receptor de la IL-5 y ha demostrado reducción en las exacerbaciones graves, mejoría de la función pulmonar y una disminución de la dosis de GCO(26). El Dupilumab tiene como diana las IL-4 e IL-13, presenta similares resultados con mejoría en pacientes con elevado número de eosinófilos y un FE<sub>NO</sub> >25ppb (27).

El fenotipo neutrofílico muestra un patrón paucigranulocítico, con niveles bajos de eosinófilos y de FE<sub>NO</sub>. Se asocia con frecuencia a exposición al tabaco y tiene una escasa respuesta a glucocorticoides(7).

Sin embargo el asma bronquial es una enfermedad heterogénea y la determinación puntual del patrón inflamatorio parece no ser suficiente para interpretar el tipo de inflamación bronquial y su tendencia al remodelado en determinados subtipos de pacientes. El remodelado bronquial se define por las una serie de alteraciones histológicas: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco. Todo esto se asocia con un deterioro progresivo de la función pulmonar y pérdida de la reversibilidad con broncodilatadores y con ello un peor control del asma y mayor necesidad de corticoides sistémicos y visitas no programadas a centros hospitalarios(28–30).

Estudios actuales demuestran que la presencia de un elevado recuento de células epiteliales bronquiales en pacientes asmáticos es más frecuente en hombres y con fenotipo paucigranulocítico o eosinofílico. Hay estudios que

apoyan que este aumento puede ser debido a que se interrumpen los procesos de fijación celular, contribuyendo al desprendimiento de las células epiteliales y dando lugar a unas células epiteliales aberrantes. Este dato también se asocia a la necesidad de altas dosis de corticoides y mayor severidad del asma(31,32).

### **3.1. Justificación**

El asma grave es una enfermedad heterogénea en la que la determinación del patrón inflamatorio, eosinofílico y/o neutrofílico, parece no ser suficiente para interpretar el grado de severidad del asma que padece el paciente. En los últimos años, se ha investigado y concretado los diferentes fenotipos con el objetivo de orientar los tratamiento de una forma más precisa.

La eosinofilia en el esputo es el principal parámetro analizado en los estudios. Sin embargo, en el esputo inducido podemos analizar otros subtipos de células inflamatorias, entre las que se encuentran las células bronquiales, asociadas a un peor control del asma. Esta técnica es inocua y reproducible por lo que se puede emplear para monitorizar la evolución del asma.

Por lo que el objetivo de nuestro estudio sería determinar si la presencia elevada de células bronquiales aisladas mediante esputo inducido juegan un papel en el mal control de los pacientes con asma grave.

#### **4. HIPÓTESIS**

Los pacientes diagnosticados de asma grave con un elevado porcentaje de células bronquiales en el esputo inducido presentan un peor control de la enfermedad y mayor gravedad de la misma, posiblemente debido al remodelado de la vía aérea.

#### **5.OBJETIVOS**

##### **5.1. Objetivo principal**

- Determinar si la presencia elevada de células bronquiales aisladas mediante esputo inducido juegan un papel en el mal control de los pacientes con asma grave medido mediante variables clínicas, funcionales e inflamatorias.

##### **5.2. Objetivos específicos**

- Identificar si existen diferencias asociadas al género y/o a los distintos fenotipos de asma grave según los pacientes presenten mayor recuento de células bronquiales en esputo inducido.
- Observar si existe asociación entre la presencia de eosinofilia en esputo inducido y la presencia de células bronquiales elevadas en esputo inducido.
- Analizar si existe mayor deterioro funcional en pacientes con asma grave según el recuento de células bronquiales en esputo inducido.
- Comprobar si los pacientes con mayor porcentaje de células bronquiales en el esputo precisan dosis más elevadas de glucocorticoides inhalados para su control.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1. Ámbito del estudio**

Unidad de Asma Grave del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

### **6.2. Sujetos del estudio**

Los población del estudio incluye a 117 pacientes con diagnóstico de asma grave derivados desde los centro de Atención Primaria del sector II de Zaragoza o de consultas externas del Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza a la Unidad de Asma grave perteneciente a este último. El muestreo se realizó de forma consecutiva. Todos ellos cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se citan a continuación.

#### *6.2.1. Criterios de inclusión*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de asma confirmado por una espirometría con prueba broncodilatadora positiva o prueba de metacolina positiva.
- Diagnóstico de asma grave persistente, tanto controlada como no controlada, que están recibiendo tratamiento correspondiente a los escalones 5-6 de la GEMA y 5 de la GINA al menos durante un año.
- Pacientes en los que se ha obtenido una muestra de esputo inducido sin clínica infecciosa asociada en los cuatro meses previos.

#### *6.2.2 Criterios de exclusión*

- Pacientes fumadores o exfumadores (IPA >10)
- Diagnóstico previo de otra patología pulmonar crónica: enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tuberculosis, Fibrosis Quística.
- Pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune.

### **6.3. Descripción del estudio**

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte pacientes con diagnóstico de asma grave, tanto controlada como no controlada en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

## 6.4. Variables del estudio

### 6.4.1. Variables descriptivas

- Variables demográficas: edad en el momento de diagnóstico de asma grave (años; variable cuantitativa), sexo (masculino o femenino; variable cualitativa dicotómica), momento de diagnóstico del asma (infancia, edad adulta entendida como mayores de 16 años; variable cualitativa).
- Comorbilidades: atopia cutánea, rinitis, poliposis, reflujo gastroesofágico, Síndrome de apnea obstructiva del sueño, ansiedad, bronquiectasias (sí, no; cualitativa dicotómica), índice de masa corporal (cifra; variable cuantitativa), antecedente de tabaquismo (no fumador, ex-fumador o fumador; variable cualitativa).

### 6.4.2. Variables resultado

- Test de control del asma, ACT (cifra; variable cuantitativa; y 3 categorías: no controlada, parcialmente controlada y controlada; variable cualitativa) (Anexo II).
- Esputo inducido: (viabilidad, porcentaje de eosinófilos, células bronquiales, neutrófilos; variable cuantitativa), recuento de células bronquiales (*CB-High* alto si porcentaje  $\geq 4.4$ , *CB-Low* bajo si porcentaje  $< 4.4$ ; variable cualitativa) (Anexo III).
- Fenotipos inflamatorios en función de la celularidad del esputo inducido: eosinofílico, neutrofílico, paucigranulocito y mixto (4 categorías, variable cualitativa)
- Espirometría previa realización del esputo inducido (volumen espiratorio forzado en el primer segundo prebroncodilatadora, FEV<sub>1</sub>; cociente entre capacidad vital forzada, FVC, y volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV<sub>1</sub>/FVC; ambas expresadas en porcentaje, variables cuantitativas).
- Tratamiento dosis de corticoide inhalado (microgramos, budesonida como referencia; variable cuantitativa continua) (Anexo IV).

#### 6.4.3. Definición de variables

- Asma grave: pacientes con diagnóstico previo de asma que precisan múltiples fármacos y a altas dosis (correspondiente a los escalones 5-6 de la GEMA y 5 de GINA).
- Asma grave no controlada, AGNC: paciente con diagnóstico previo de asma grave que, tras un periodo mínimo de 6 meses de seguimiento por un especialista, presenta un mal control del asma. Dicho déficit de control se objetiva a través de un cuestionario ACT con una puntuación inferior a 20; dos o más exacerbaciones graves o haber recibido dos o más ciclos de glucocorticoides orales con una duración mayor a tres días cada uno en el año previo; una o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo; o una limitación crónica al flujo aéreo (relación  $FEV_1 / FVC < 0.7$  o  $FEV_1 < 80\%$ ) después del uso de un tratamiento adecuado.
- Test de control del asma, ACT: cuestionario validado y aceptado para control del asma. Recoge cinco preguntas con cinco respuestas cada uno. Suma un total de 25 puntos. Valores obtenidos superiores a 20 corresponden a un buen control del asma, entre 16 y 19 asma parcialmente controlada e inferiores a 15 implican un mal control del asma.
- Espujo inducido: procedimiento cuya finalidad es la obtención de un esputo mediante la inducción del mismo. Para ello, se realiza una nebulización de suero salino hipertónico al 3%. Posteriormente, se procesa la muestra para realizar el recuento celular. Recuento diferencial celular en porcentajes en esputo inducido, percentil 90: eosinófilos 3%, neutrófilos 64.4%, macrófagos 86.1%, linfocitos 2.6%, células metacromáticas 0.04, células bronquiales epiteliales 4.4%.
  - *Fenotipo inflamatorio eosinofílico*: porcentaje de eosinófilos en esputo inducido >3%.
  - *Fenotipo inflamatorio neutrofílico*: porcentaje de neutrófilos en esputo inducido >64%.

-*Fenotipo inflamatorio paucigranulocítico*: porcentaje de neutrófilos en esputo inducido < 64% y eosinófilos <3%.

-*Fenotipo inflamatorio mixto*: porcentaje de neutrófilos en esputo inducido >64% y eosinófilos >3%.

- Espirometría: prueba complementaria básica para evaluar la función pulmonar, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Se analizan diferentes parámetros entre los que se encuentran: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)pre-broncodilatadora, cociente entre capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>/FVC). Se define como obstrucción al flujo aéreo cuando el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es inferior a 0.7 y su severidad se considera en función del valor del FEV<sub>1</sub>. Para demostrar la reversibilidad de la obstrucción se realiza una prueba broncodilatadora, resultando positiva cuando el FEV<sub>1</sub> asciende en >200 ml (12%).

## **6.5. Metodología de análisis de datos**

Se recogieron las diferentes variables de cada paciente gracias al programa Microsoft Excel empleando una hoja de recogida de datos y codificando en una hoja separada los datos identificativos de la muestra.

## **6.6. Análisis estadístico**

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 26.

### *6.6.1. Análisis descriptivo de la muestra*

Para aquellas variables cuantitativas continuas se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el análisis de normalidad. Si seguían una distribución normal se emplearon pruebas paramétricas y en caso de seguir una distribución no normal se realizaron pruebas no paramétricas.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la muestra. De las variables cuantitativas se obtuvo medidas de tendencia central y de dispersión (media y

desviación estándar si seguían la normalidad: mediana y rango intercuartílico si no seguían la normalidad). En cuanto a las variables cualitativas se calcularon las frecuencias y porcentajes.

#### *6.6.2. Análisis bivariante*

Posteriormente se analizaron las variables pero previamente se dividió la muestra en función de la variable cualitativa "recuento de células bronquiales", siendo alto si el porcentaje de células bronquiales  $\geq 4.4$  y bajo si porcentaje  $\leq 4.4$ . Para comparar proporciones entre variables cualitativas se empleó el estadístico Chi Cuadrado. Para comparar las medias junto a las desviaciones estándar de las variables cuantitativas se empleó la t de Student si seguían una distribución normal y para las variables con distribución no normal se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney comparando las medianas junto con el rango intercuartílico. El nivel de significación estadística para todo el estudio es cuando se alcanzaba  $p < 0.05$ .

#### **6.7. Dificultades y limitaciones**

Una de las principales limitaciones del estudio se debe a su carácter retrospectivo que obliga a la recogida de datos mediante lo registrado en la Historia Clínica del paciente. Por ello, se ha pretendido recoger aquellas variables que se pueden valorar de una forma más objetiva por parte del especialista. Ha sido dificultosa la recogida de ciertas variables al no quedar constancia en ciertos pacientes de su recogida, como en el caso de FE<sub>NO</sub>. Así mismo, se trata de un tamaño muestral reducido que dificulta la validez externa del estudio. Otra limitación es la variabilidad en la proporción de células bronquiales del esputo inducido cuando se toma en momentos diferentes

## **7. PLAN DE TRABAJO**

### **7.1. Cronograma**

- Diciembre de 2019-enero 2020: búsqueda bibliográfica a través de la base de datos de Pubmed y la utilización de los Medical Subject Heading (MeSH) en relación con la pregunta de investigación planteada.
- Marzo 2020: elaboración de la hipótesis y de los objetivos
- Marzo-abril 2020: elaboración de la introducción y de la justificación del trabajo, así como de la metodología para llevarla a cabo.
- Abril 2020:solicitud por parte del investigador principal de la autorización al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).
- Mayo 2020: Aprobación del CEICA para la realización. Recogida de datos de pacientes a través de la Historia Clínica pertenecientes a la Unidad de Asma Grave del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
- Junio 2020: análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS Statistics 26.
- Junio 2020: revisión y redacción de resultados preliminares.
- Julio 2020: defensa del trabajo ante el tribunal correspondiente.

La búsqueda bibliográfica, recogida y análisis de datos así como la redacción de los resultados ha sido realizada por la investigadora principal y autora del trabajo Lucía López Vergara. Elisabet Vera Solsona, médico adjunto especialista en Neumología del Hospital Miguel Servet y al frente de la Unidad de Asma Grave del mismo ha tutorizado el trabajo, revisando la elaboración del mismo. Jorge Rodríguez Sanz, médico residente de Neumología del Hospital Miguel Servet ha participado en la recogida de datos de pacientes. Eduardo García Pachón, ha participado en la revisión del trabajo y como mediador con la Universidad Miguel Hernández.

### **7.2. Utilidad y aplicabilidad práctica**

El asma es una enfermedad muy variable, tanto a nivel de síntomas como de parámetros analíticos como los biomarcadores. En los medios actuales para su control, la Fracción exhalada de Óxido Nítrico queda prácticamente relegada para el asma eosinofílico o alérgico, dejando sin método para el control del

asma grave de perfil neutrofílico. El esputo inducido nos ofrece otros parámetros para analizar como son las células bronquiales, siendo un método sencillo e inocuo. Si se demuestra la asociación entre el porcentaje de células bronquiales y la gravedad del asma podría servir como complemento para el control de la misma.

## **8. PRESUPUESTO**

Este estudio no ha precisado financiación externa ni los investigadores han recibido compensación económica por el mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no ha sido necesario complementar con otras pruebas ya que las realizadas constituyen el protocolo general que se emplea en el seguimiento de la patología.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

Se trata de un estudio de no intervención sobre el paciente. Dado su carácter retrospectivo no ha sido necesario la recogida de consentimiento informado por parte del paciente. Emplea los datos de clínicos y los resultados de las diferentes pruebas que se realizan en la Unidad de Asma Grave dentro de la práctica clínica habitual, no siendo necesarias pruebas adicionales. Así mismo, se trata de pruebas mínimamente invasivas (esputo inducido, espirometría) por lo que no representan daño para el paciente.

Los datos han sido recogidos codificando a los pacientes en diferentes documentos para evitar la identificación de los mismos. A estos documentos sólo han tenido acceso los investigadores.

Dicho estudio ha sido revisado por el Comité Ético para la Investigación Clínica de Aragón obteniendo un resultado favorable para su realización en mayo de 2020.

## 10. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 117 pacientes con diagnóstico de asma grave, tanto controlada como no controlada, en el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

La mediana de edad fue de 55 años (RIC 41-64), con 80 mujeres (68,4%) y 37 hombres (31,6%). En el 26,5% de los casos el diagnóstico de asma se realizó en la infancia frente al 73,5% en la edad adulta. Un total de 83 pacientes (70,9%) nunca había fumado, mientras que 22 pacientes (18,8%) eran ex-fumadores y 12 (10,3%) seguían siendo fumadores. En cuanto a las comorbilidades asociadas se registraron las siguientes: un IMC medio de 28,58 (DE 5,79); un 48,7% de los pacientes padecía atopia cutánea; rinitis en un 35,9%; poliposis nasal presente en un 19,7%; el reflujo gastroesofágico se objetivó en el 14,5%; SAOS en el 14,5% de los pacientes; en un 32,5% tenía diagnóstico previo de ansiedad; y un 7,7% tenía antecedentes de bronquiectasias. La mediana de corticoides inhalados resultó 640 microgramos (RIC 400-914).

Los resultados del test ACT mostraron que el 35% de los pacientes presentaba un asma no controlada, el 22,2% parcialmente controlada y un 42,7% mantenían un buen control del asma.

En las prueba de función respiratoria se objetivó que la media de FEV<sub>1</sub> era de 2207 mililitros (DE 839,081) y de 77,23% (DE 21,56). La media del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC fue de 72,6% (DE 11,88).

La mediana de viabilidad del esputo inducido fue del 78,6% (RIC 64,95-88). En el análisis de la celularidad del mismo se calcularon las medianas de los porcentajes junto con los RIC correspondientes de las células bronquiales, eosinófilos y neutrófilos siendo de 2,9% (RIC 0,9-6,1), 2% (0-7,45) y de 52,4% (28,8-70,45).

Un total de 74 pacientes (63,2%) presentó un recuento bajo de células bronquiales en el esputo frente a 43 (36,8%) que lo tenían elevado. Respecto a los fenotipos inflamatorios un 27,4% fue eosinofílico, 23,9% neutrofilico, 32,5% paucigranulocítico y un 16,2% mixto.

Posteriormente se compararon las variables cualitativas sexo, fenotipo inflamatorio y resultados de ACT en función del porcentaje de células bronquiales obtenidas a través del esputo inducido mediante la prueba estadística de Chi-Cuadrado (tabla 1), sin obtenerse significación estadística en ninguna de ellas ( $p=0,805$ ,  $p=0,557$  y  $p=0,661$  respectivamente)

**Tabla 1. Comparación de las variables cualitativas según porcentaje de células bronquiales del esputo inducido.**

	CB-low	CB-High	Valor de $p$
Sexo			0,805
Hombre	24 (64,9%)	13(30,2%)	
Mujer	50 (62,5%)	30 (37,5%)	
Fenotipo inflamatorio			0,557
Eosinofílico	20 (62,5%)	12 (37,5%)	
Neutrófilico	20 (71,4%)	8 (28,6%)	
Paucigranulocítico	21 (55,3%)	17 (44,7%)	
Mixto	13 (68,4%)	6 (31,6%)	
ACT			0,661
Asma no controlada	28 (68,3%)	13 (31,7%)	
Asma parcialmente controlada	15 (57,7%)	11 (42,3%)	
Asma controlada	31 (62%)	19 (38%)	

*CB-Low: porcentaje de células bronquiales bajo; CB-High: porcentaje de células bronquiales alto; ACT: Test de control del asma.*

Se compararon las variables cuantitativas eosinófilos en esputo, corticoides inhalados y FEV<sub>1</sub> (Tabla 2). Para las dos primeras se utilizó el test no paramétrico U de Mann Whitney al no seguir una distribución normal y se compararon las medianas obtenidas, sin hallar significación estadística (p=0,615 para eosinófilos en esputo y p=0,316 para la variable corticoides inhalados). Dado que la variable FEV<sub>1</sub> seguía una distribución normal se empleó el test paramétrico t de Student, pero sin hallazgos significativos (p=0,853).

**Tabla 2. Comparación de la variables cuantitativas según porcentaje de células bronquiales en esputo inducido.**

	CB-Low	CB-High	Valor de p
Eosinófilos en esputo (%)			0,615
Mediana	2,05	1,8	
RIC	0-7,97	0-7,3	
Corticoides inhalados (mcg)			0,316
Mediana	800	640	
RIC	640-965	320-640	
FEV <sub>1</sub> (%)			0,853
Media	77,51	76,74	
DE	19,92	24,19	

*CB-Low: porcentaje de células bronquiales bajo; CB-High: porcentaje de células bronquiales alto; FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mcg: microgramos; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.*

## 11. DISCUSION

Este estudio incluyó 117 pacientes diagnosticados de asma grave con una edad media en torno a los 55 años y con un predominio de mujeres. En un alto porcentaje el diagnóstico del asma se hizo en la edad adulta. Hasta un 70,9% de los pacientes no habían fumado nunca, aunque un pequeño porcentaje eran fumadores (10,3%). En cuanto a las comorbilidades, las más prevalentes fueron la atopia cutánea, la rinitis y el asma. En un porcentaje menor se registró poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea obstructiva del sueño y bronquiectasias. La media del IMC obtenida fue de 28,58, compatible con sobrepeso, que, como se ha visto en estudios previos, es uno de los principales factores de riesgo para exacerbaciones asmáticas y una de las comorbilidades más frecuentes.

Al valorar el control del asma mediante el test ACT se observó que el 35% de los pacientes presentaba un asma mal controlada frente a un 42,7% que mantenía un buen control. Se analizó la función pulmonar mediante la espirometría, sin observarse una media de FEV<sub>1</sub>/FVC compatible con patrón obstructivo ni una importante disminución del FEV<sub>1</sub>. El valor medio de corticoides inhalados era compatible con unas dosis intermedias.

En los esputos inducidos analizados, más de la mitad de los pacientes (63,2%) presentaba un recuento de células bronquiales bajo. El fenotipo inflamatorio más prevalente fue el paucigranulocítico seguido del eosinofílico.

Un porcentaje elevado de células bronquiales en el esputo inducido se dio con mayor frecuencia en mujeres, a diferencia de los estudios previamente citados en los que este dato era más prevalente en hombres. Sin embargo, no se determinó que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Este dato también resultó más frecuente en el fenotipo inflamatorio paucigranulocítico, seguido del eosinofílico al igual que en el estudio realizado por Qin L et al. pero, a diferencia de éste, sin resultar significativo. Tampoco se encontró asociación entre las células bronquiales y la eosinofilia en el esputo ni con mayores necesidades de corticoterapia inhalada, como se había determinado en estudios previos, ni con un peor control de su enfermedad asmática medida por el test del ACT.

### **11.1. Conclusión y recomendaciones para futuras investigaciones**

En este estudio no se ha objetivado que los pacientes con un porcentaje más elevado de células bronquiales en el esputo inducido presenten un peor control de su asma ni un empeoramiento de su función pulmonar.

Son necesarios futuros estudios para analizar los factores asociados a un mal control del asma. Todo ello con un tamaño muestral mayor y un carácter prospectivo del estudio. Así mismo, analizar la evolución de la celularidad de los esputos inducidos de control podría arrojar información relevante del curso de la enfermedad.



## 12. BIBLIOGRAFIA

1. The Global Asthma Report 2014 [Internet]. Disponible en: <http://www.globalasthmareport.org/2014/burden/burden.php>
2. NICE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE Guid. 2017;(November):1-38.
3. The economic burden of lung disease - ERS [Internet]. [citado 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 1 de octubre de 2009;45(10):481-6.
5. Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Arch Bronconeumol. 1999;35(5):223-8.
6. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozgueren N, Martínez-Moratalla J, et al. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 1 de agosto de 2007;43(8):425-30.
7. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 4.4 [Internet]. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
8. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García De Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes Españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41(12):659-66.
9. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima

- F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2004;59(12):1301-7.
10. Elizalde-Beiras I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence of Asthma in Children and Adolescents in a Rural Area. *Arch Bronconeumol*. 1 de agosto de 2017;53(8):460-1.
  11. Initiative G. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020) [Internet]. Vol. 36, *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2020. 685-704 p. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf)
  12. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. septiembre de 2008;32(3):545-54.
  13. Wagener AH, De Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 1 de febrero de 2015;70(2):115-20.
  14. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* [Internet]. 2012;18(5):716-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2678>
  15. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de febrero de 2010;181(4):315-23.
  16. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. En: *Journal of Allergy and Clinical*

- Immunology. *J Allergy Clin Immunol*; 2010. p. 926-38.
17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Documents An Official ATS Clinical Practice Guideline : Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels ( F E NO ) for Clinical Applications. 2011;184:602-15.
  18. Barril S, Sebastián L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, et al. Utilidad del esputo inducido en la práctica clínica habitual. *Arch Bronconeumol*. 1 de mayo de 2016;52(5):250-5.
  19. Manual SEPAR de procedimientos. Num 11. Pruebas para el estudio de la inflamación de las vías aéreas. ISBN 978-84-06762-12-1. SEPAR 2007
  20. Suárez-Cuartín G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, Giner J, Belda A, et al. Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido. Frecuencia y causas. *Arch Bronconeumol*. 1 de febrero de 2016;52(2):76-81.
  21. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced Sputum Cell Counts in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 [citado 3 de junio de 2020];161:475-8. Disponible en: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
  22. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2011;184(5):602-15.
  23. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 de enero de 2014;2014(1).
  24. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 25 de septiembre de 2014;371(13):1198-207.
  25. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.

- Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de noviembre de 2011;184(10):1125-32.
26. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 29 de octubre de 2016;388(10056):2128-41.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 28 de junio de 2018;378(26):2486-96.
28. Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 26 de mayo de 2011;364(21):2006-15.
29. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de septiembre de 2011;128(3):451-62.
30. Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
31. Qin L, Gibson PG, Simpson JL, Baines KJ, McDonald VM, Wood LG, et al. Dysregulation of sputum columnar epithelial cells and products in distinct asthma phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1418-28.
32. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yee HY, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 de octubre de 2007;104(40):15858-63.

## 13. ANEXOS

### ANEXO I. Fenotipos asmáticos.

<b>Clínicos o fisiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Asma grave.</b></li><li>• <b>Asma con exacerbaciones graves</b></li><li>• <b>Asma refractaria al tratamiento</b>, sobre todo en pacientes sin alergia y asma corticodependiente.</li><li>• <b>Asma de inicio precoz</b>, en menores de 12 años, que suele ser alérgica.</li><li>• <b>Asma de inicio tardío</b>, sobre todo mujeres, se inicia en la edad adulta y suelen cursar sin alergia.</li><li>• <b>Asma con limitación fija al flujo aéreo</b>, por remodelación bronquial; por síndrome de solapamiento asma y EPOC.</li><li>• <b>Asma y obesidad</b>, con síntomas más graves.</li></ul>
<b>Relacionados con desencadenantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Asma alérgica</b>, por alérgenos ambientales u ocupacionales.</li><li>• <b>Asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).</b></li><li>• <b>Asma inducida por la menstruación.</b></li><li>• <b>Asma inducida por el ejercicio.</b></li></ul>
<b>Inflamatorios</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Asma eosinofílica</b>, suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados, en general.</li><li>• <b>Asma neutrofílica</b>, suele darse en pacientes con enfermedad grave, y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados.</li><li>• <b>Asma paucigranulocítica.</b></li></ul>

Disponible en: Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 4.4 [Internet].

Disponible en: <http://www.gemasma.com/>

## ANEXO II. Test de Control del Asma ACT.

A. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar=

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Pocas veces
5. Nunca

B. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?

1. Más de una al día
2. Una vez al día.
3. De tres a seis veces por semana.
4. Una o dos veces por semana.
5. Nunca

C. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas del asma (sibilancias, pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?.

1. Cuatro noches o más por semana
2. De dos a tres noches por semana
3. Dos o tres veces por semana.
4. Una o dos veces.
5. Nunca.

D. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol, ventolín, terbasmán...)?

1. Tres veces o más al día.
2. Una o dos veces al día.
3. Dos o tres veces por semana.
4. Una vez por semana o menos.
5. Nunca.

E. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

1. Nada controlada.
2. Mal controlada.
3. Algo controlada.
4. Bien controlada.
5. Totalmente controlada.

Resultado: Total de 25: Control total del asma.

20-24: Buen control del asma.

20 o menos: Asma no controlada.

### ANEXO III. Criterios de Belda. Espujo inducido.

Percentiles		
	10	90
Eosinófilos	0,00	1,1
Neutrófilos	11,0	64,4
Macrófagos	33,0	86,1
Linfocitos	0,01	2,6
Células metacromáticas	0,00	0,04
Células bronquiales epiteliales	0,00	4,4

Disponible en: Manual SEPAR de procedimientos. Num 11. Pruebas para el estudio de la inflamación de las vías aéreas. ISBN 978-84-06762-12-1. SEPAR 2007

### ANEXO IV. Dosis equipotentes de corticoides inhalados en adultos.

Corticoesteroide inhalado	Adultos y adolescentes		
	Baja	Intermedia	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoato de fluticasona (DPI)	100	n.a.	200
Propionato de fluticasona (DPI)	100-250	>250-500	>500
Propionato de fluticasona (HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoato de mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetónido de triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000

Disponible en: Initiative G. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020) [Internet]. Vol. 36, Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 2020. 685-704 p. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-wms.pdf)