

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA



Departamento de Medicina

**EFFECTO DE LOS TRATAMIENTOS INHALADOS SOBRE
LA CAVIDAD ORAL DE PACIENTES CON ASMA
BRONQUIAL**

Bernardino Alcázar Navarrete

Tesis Doctoral, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Bernardino Alcázar Navarrete
ISBN: 978-84-9163-353-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/47615>



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Bernardino Alcázar Navarrete**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Pedro J Romero Palacios y Gerardo Gómez Moreno**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 30 de mayo de 2017

Director/es de la Tesis / *Thesis*
supervisor/s

Doctorando / *Doctoral*
candidate:

;
Firma / Signed

Firma / Signed

Dr. D. Pedro J Romero Palacios y Dr. D. Gerardo Gómez Moreno, profesores del Departamento de Medicina y Estomatología respectivamente, de la Universidad de Granada, y directores de esta investigación, presentada para optar al grado de Doctor por D. Bernardino Alcázar Navarrete

HACEN CONSTAR

Que la Tesis Doctoral titulada “Efecto de los tratamientos inhalados sobre la cavidad oral de los pacientes con asma bronquial”, realizada por D. Bernardino Alcázar Navarrete, dentro del programa de doctorado Medicina Clínica y Salud Pública, reúne las condiciones científicas y académicas necesarias para su presentación y defensa

En Granada a 30 de mayo de 2017

Fdo. Dr. Pedro J Romero Palacios Fdo. Dr. Gerardo Gómez Moreno

**Efecto de los tratamientos inhalados sobre la
cavidad oral de los pacientes con asma bronquial**

Programa de doctorado: Medicina Clínica y Salud Pública

Tesis doctoral presentada por

D. Bernardino Alcázar Navarrete

Dirigida por

Dr. Pedro J Romero Palacios –Departamento de Medicina, UGR-

Dr. Gerardo Gómez Moreno –Departamento de Estomatología,

UGR-

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición del asma bronquial.	15
1.2. Epidemiología del asma bronquial	17
1.3. Fisiopatología del asma bronquial	23
1.4. Diagnóstico del asma bronquial.....	28
1.5. Comorbilidades asociadas.....	36
1.6. Tratamiento del asma bronquial.....	40
1.7. El asma y la cavidad oral	48

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... 55

3. OBJETIVOS..... 57

4. METODOLOGÍA..... 59

5. RESULTADOS..... 67

6. DISCUSIÓN..... 83

7. CONCLUSIONES 93

8. BIBLIOGRAFÍA 95

9. ANEXO 1..... 105

9.1. Artículo: Journal of Oral Pathology and Medicine.

Indicios de calidad

10. ANEXO 2..... 121

10.1. Artículo: Clínica Drug Investigation. Indicios de calidad

A mi mujer, por acompañarme en estos años de trabajo y recordarme todos los días su amor.

A mis hijos, para que comprendan el valor del esfuerzo.

A mis padres, por darme la oportunidad de desarrollarme como persona.

A mis directores de tesis, por ayudarme a pensar con amplitud de miras.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ : Asthma Control Questionaire.

ACT: Asthma Control Test.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionaire.

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos.

CAOD: caries, ausencias, obturaciones entre el número de dientes permanentes.

CI: corticosteroide inhalado.

CPTIN: índice de necesidad de tratamiento periodontal de la comunidad.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV1: flujo espiratorio máximo en el primer segundo.

FVC: capacidad vital forzada.

HRB: Hiperrespuesta bronquial.

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

IL: interleucina.

IMC: índice de masa corporal.

LABA: Agonistas Beta adrenérgicos de acción prolongada.

LAMA: antagonistas de los receptores muscarínicos.

MUC5B: mucina salivar 5B

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PEF: pico de flujo espiratorio.

RGE: reflujo gastro esofágico.

TAC: tomografía axial computarizada.

XI: cuestionario Xerostomia Inventory

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

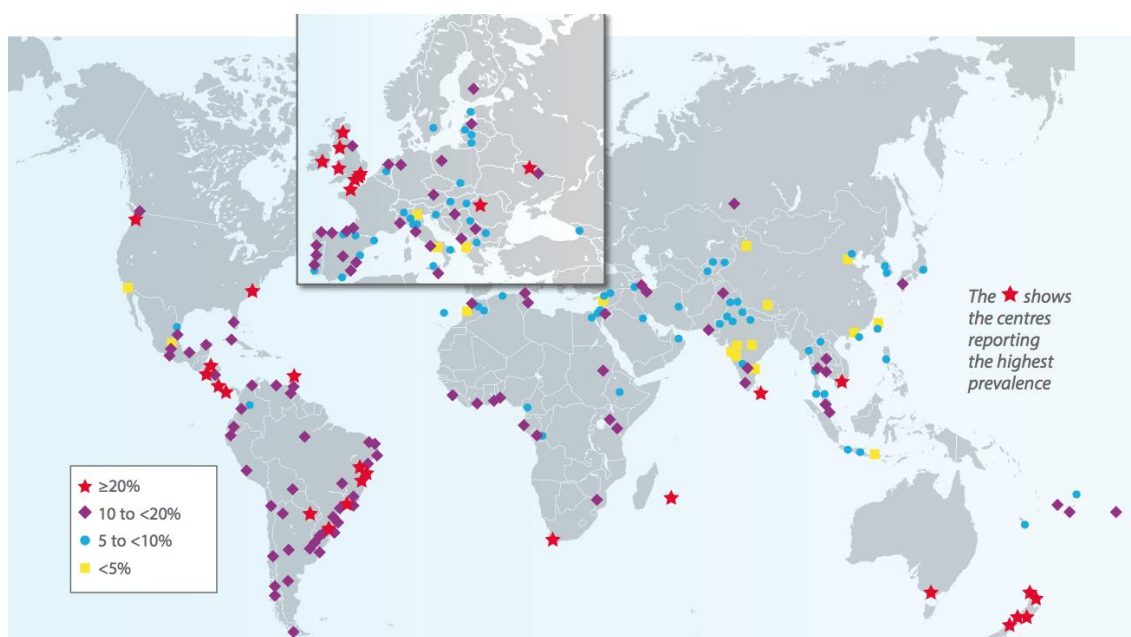
Se concibe el asma en la actualidad como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, lo que condiciona la falta de una definición precisa, y que las habitualmente utilizadas sean meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático, se la podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica 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 hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente¹. Dentro de esta definición se intuyen varios aspectos importantes tanto en la fisiopatología, como el diagnóstico o el tratamiento. Estos aspectos incluyen la cronicidad de la enfermedad (lo que tiene implicaciones en cuanto a la carga que supone para los pacientes, y el impacto que tiene en los sistemas de salud), la heterogeneidad de la enfermedad (que la hace presentarse de formas y modos diferentes así como en diferentes épocas de la vida), la presencia de inflamación en la vía aérea (que tiene implicaciones tanto en el diagnóstico por la medición de mediadores inflamatorios en el aire o el esputo como en el tratamiento por los efectos de los fármacos antiinflamatorios utilizados habitualmente como base del tratamiento como son los corticoides inhalados) y la presencia de obstrucción bronquial

reversible (que implica la necesidad de objetivar estas alteraciones en las pruebas de función respiratoria y la utilidad de fármacos que alivian el broncoespasmo).

1.2. Epidemiología del asma bronquial.

El asma es una enfermedad de elevada prevalencia tanto en población infantil como adulta, afectando a cerca de un 10% de la población infantil en España² si bien dependiendo de la metodología de estudio estas cifras pueden variar sensiblemente^{3, 4}. A nivel mundial se estima que cerca de 334 millones de personas padecen asma bronquial, y que el 14% de los niños del mundo experimentan síntomas de asma bronquial, con variaciones muy diferentes entre países del mismo nivel socioeconómico. Según los datos del estudio ISAAC⁵ y la OMS⁶ la prevalencia de asma bronquial en adolescentes varía entre menos del 2,5% de la población para zonas de Italia hasta más del 7,5% de los adolescentes en el Reino Unido o en Nueva Zelanda (Figura 1). Tomando en consideración los síntomas de asma bronquial, en adultos de entre 18 y 45 años la prevalencia de esta enfermedad se encuentra entre el 6% de la población italiana o alemana hasta cifras de presencia de síntomas de

Figura 1.-Prevalencia de síntomas de asma entre personas de 13 a 14 años (tomado de referencia nº5)

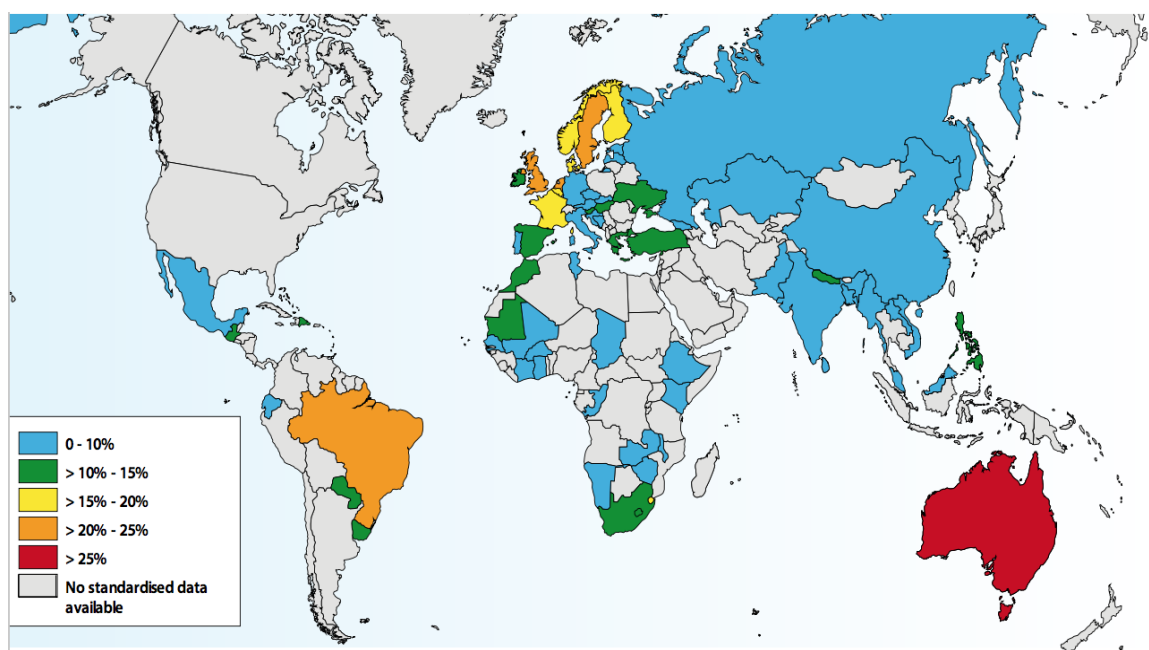


asma superiores al 25% en Australia⁷ (Figura 2)

Además de ser una enfermedad muy frecuente, el asma supone una elevada carga de discapacidad debido a la sintomatología crónica y las consecuencias a largo plazo, siendo considerada como la decimocuarta causa de años de vida vividos con discapacidad a nivel mundial, especialmente en los grupos de edad adolescentes (10-14 años) y en la vejez (70-80 años)⁶. La figura 3 muestra de forma evidente cómo en estas franjas de edad, y tanto para hombres como para mujeres, la discapacidad que el asma conlleva es más intensa.

La incidencia de asma ha ido incrementándose de forma progresiva a nivel mundial en los últimos 50 años, desde el 4% que se apreciaba en los niños de países desarrollados en la década de 1950 hasta el 14% de la actualidad⁸. Las causas de este incremento en la prevalencia de síntomas asmáticos no están

Figura 2.-Prevalencia de síntomas de asma en los 12 meses previos entre personas de 18 a 45 años en 70 países del mundo (tomado de referencia nº7)



bien aclaradas, aunque probablemente la exposición a alérgenos en las primeras etapas de la infancia pueda influir en el desarrollo de asma y una mayor probabilidad de padecer esta enfermedad^{9, 10}. Otros factores que podrían explicar los cambios en la prevalencia de asma bronquial y que pueden estar involucrados en su desarrollo tienen que ver con la exposición a humo de tabaco (especialmente durante la etapa de desarrollo intrauterino¹¹, aunque la exposición a humo de tabaco en la casa durante la infancia también guarda relación con el desarrollo de asma bronquial¹²), la contaminación ambiental tanto dentro de las casas¹³ como en el exterior¹⁴, diferentes exposiciones a infecciones respiratorias¹⁵, o incluso la ingesta en los primeros años de la vida de diferentes fármacos como los antibióticos¹⁶ o los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos)¹⁷, o la obesidad¹⁸. Un ejemplo claro de cómo diferentes situaciones pueden cambiar la epidemiología del asma bronquial se ha podido observar durante la reunificación de Alemania. Las dos alemanias presentaban una carga genética similar al proceder de las mismas poblaciones originarias, siendo la división política un hecho reciente para la historia de la genética poblacional alemana. La Alemania occidental presentaba una mayor prevalencia de asma, atopia e HRB que los compatriotas de la Alemania del este. En cambio, la prevalencia de bronquitis era mayor en los alemanes del este, probablemente porque los niveles de contaminación ambiental.

Figura 3.- Años de vida vividos con discapacidad (DALYs, de Disability-adjusted life years) para diferentes grupos de edad a nivel mundial en el año 2010. Tomado de referencia n°6

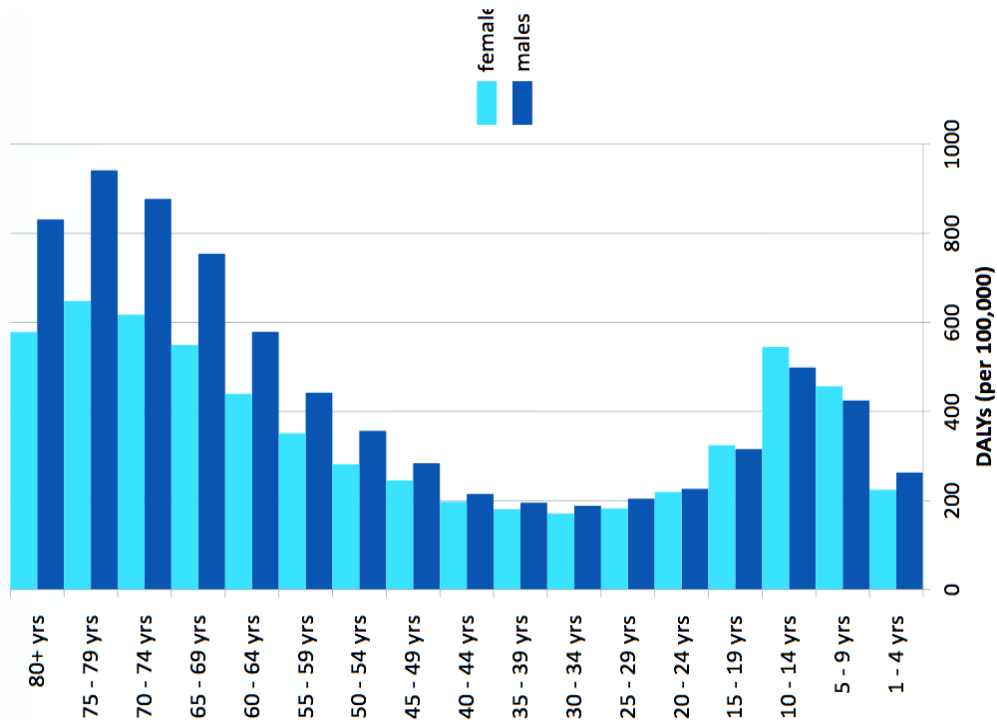
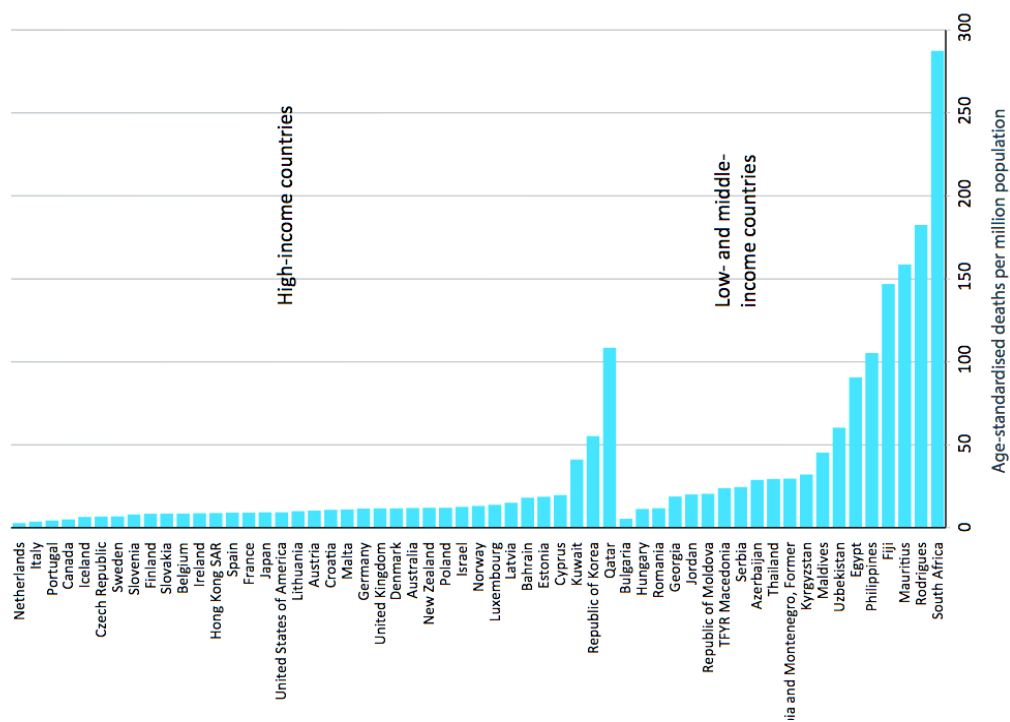


Figura 4. Tasas de mortalidad estandarizadas por millón de habitantes debidas a asma bronquial, incluyendo países en vías de desarrollo y países desarrollados.



eran superiores en esta parte¹⁹. En los próximos años, con la evolución de las cifras de asma en la población de la antigua Alemania del este podremos valorar el impacto de la sensibilización a alérgenos en el desarrollo de asma.

Este incremento de la prevalencia de asma ha sido desigual entre los distintos países. En cambio, otras cifras relativas al asma bronquial infantil como el número de ingresos hospitalarios y la mortalidad infantil por asma han experimentado una progresiva disminución a lo largo de los últimos 40 años. Las causas de esta disminución parecen estar en relación con una mejoría en el reconocimiento de los síntomas de asma bronquial y una mayor concienciación de los médicos y autoridades sanitarias por su detección precoz, así como por la disponibilidad más amplia de tratamientos farmacológicos que controlan los procesos fisiopatológicos del asma, principalmente los corticoides inhalados (CI)

Las tasas de mortalidad actual según datos de la primera década de este siglo difieren entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo, pero en los primeros se encuentran entre 5 y 10 muertes por millón de habitantes (Figura 4).

Sin embargo, a pesar de estas mejoras en las tasas de mortalidad por asma bronquial que se aprecian a nivel mundial, todavía sigue siendo una causa de muerte frecuente, especialmente en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados la mortalidad por asma debe valorarse como un indicador de la calidad de la asistencia que presta el sistema sanitario.

En España, los datos más recientes apuntan a una prevalencia que puede variar entre el 1,5% de la población adulta en Huelva, a un 13% de la población

menor de 15 años^{3, 4,20}. La incidencia de la enfermedad es igualmente variable, pero con valores de entre 8 y 15 casos por 1.000 personas/año. Al igual que sucede en la mayoría de los países desarrollados, tanto la prevalencia como la incidencia de asma están aumentando en las últimas décadas si bien tanto los ingresos hospitalarios como las tasas de mortalidad han ido disminuyendo a lo largo de los últimos 30 años, probablemente debido al empleo de medicación controladora del asma bronquial en un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados.

Los datos de prevalencia de asma bronquial en Andalucía no son bien conocidos, al no haberse realizado ningún estudio a nivel de la comunidad. Sólo se disponen de datos de prevalencia locales, siendo los datos de la provincia de Huelva anteriormente citados los de mejor calidad metodológica³.

1.3. Fisiopatología del asma bronquial

Aunque el espectro clínico del asma es muy variable, la presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica patológica común, que está presente aun cuando los síntomas sean episódicos, y afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural Killer y linfocitos T helper tipo 2, que liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad. Las células estructurales de la vía respiratoria también producen mediadores inflamatorios que facilitan la persistencia de la inflamación por varios mecanismos. Las interacciones celulares que hacen posible este proceso inflamatorio se realizan a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas.

La inflamación presente en la vía aérea de los pacientes con asma bronquial es un proceso complejo y heterogéneo, aunque la patogénesis del asma bronquial siempre ha sido asociada con un número de células inflamatorias y mediadores. Las células que normalmente se han encontrado elevadas tanto en sangre periférica como en esputo y biopsias bronquiales y que además se han asociado tanto con la gravedad del asma como con la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados son los eosinófilos. Estas células suelen estar relacionadas de forma causal con la inflamación y los subsecuentes síntomas asmáticos. Las aproximaciones terapéuticas dirigidas a la reducción del número y/o la función de los eosinófilos se han asociado con mejoras del asma bronquial de diferente sensibilidad^{21,22}.

Otras células presentes en un número superior y con una actividad incrementada son las células asociadas con el fenotipo alérgico- atópico como los basófilos y los mastocitos. Con la interacción entre la IgE específica para un alérgeno anclada a la superficie celular y el alérgeno, los mastocitos y los basófilos liberan histamina y otros mediadores activos sobre el músculo liso bronquial, como los leucotrienos. Las células dendríticas de estirpe mielóide también participan de la inflamación de la vía aérea del asma bronquial ya que infiltran la vía aérea, siendo las encargadas de “escanear” la presencia y exposición a alérgenos para orquestar una respuesta inmune²³. Tanto en el caso del asma alérgico como en el no alérgico o intrínseco, se han observado asociaciones con la acumulación de linfocitos T activados del tipo Th, que pueden liberar un número de citocinas inflamatorias involucradas en la inflamación asmática²⁴.

En pacientes asmáticos hay concentraciones elevadas de citocinas como la IL-4, IL-13 e IL-5. Todas ellas han demostrado incrementar la supervivencia del eosinófilo, aunque tal vez la IL-5 ha sido la que más potencia ha demostrado para atraer y activar a los eosinófilos. Las IL-4 e IL-13 son liberadas en respuesta a la exposición a un alérgeno y están involucradas en iniciar y mantener la respuesta IgE. La IL-5 es crucial para la activación y supervivencia del eosinófilo y puede encontrarse en elevadas concentraciones tanto en asma alérgico como en asma intrínseco²⁵. De hecho, estudios recientes sugieren que el bloqueo efectivo de la IL-5 en asma puede dar como resultado una reducción de las exacerbaciones. Otros mediadores con relevancia por su relación con la eosinofilia en asma son CCL5 y la eotaxina, los leucotrienos C4, D4 y E4, que son liberados por un número variado de células, incluyendo mastocitos y

eosinófilos. Estos mediadores ejercen labores de quimiotaxis para los eosinófilos e inducen una contracción prolongada del músculo liso bronquial. Su papel patogénico en el asma ha sido demostrado por la acción farmacológica de los antagonistas específicos de los receptores de los leucotrienos que bloquean el receptor CysLT1 e inducen una mejoría de los síntomas relacionados con el asma, así como de la obstrucción bronquial y las exacerbaciones de la enfermedad²⁶.

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que incluyen: 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, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar. Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial que resulta progresivamente irreversible. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio²⁷.

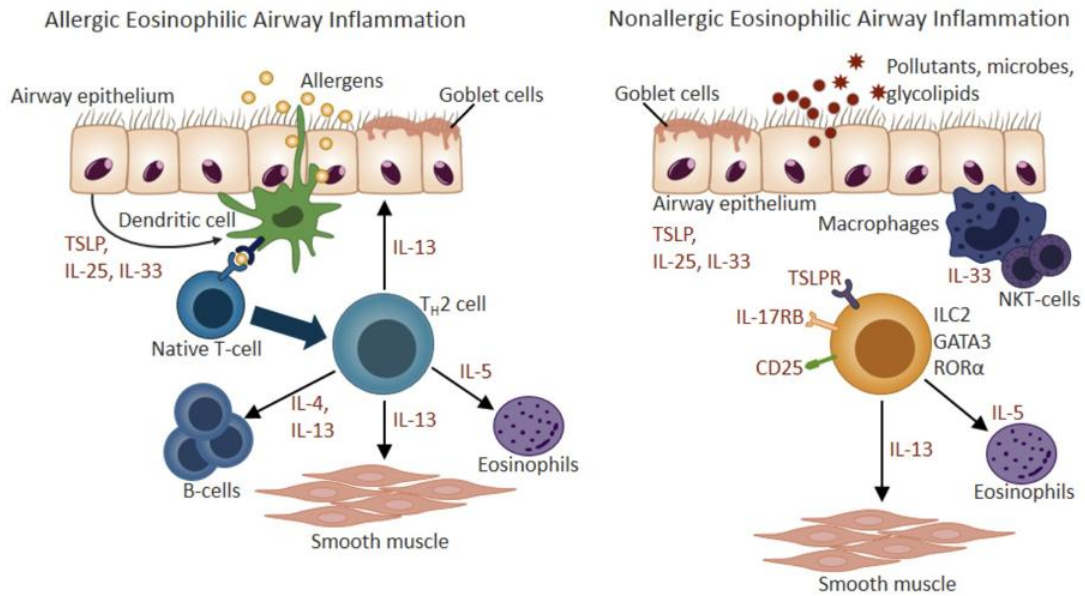
El examen histopatológico de las biopsias bronquiales de pacientes con asma bronquial revelan la aparición de una pérdida de la integridad de la superficie epitelial bronquial, a la que contribuyen diferentes mecanismos. La visualización de un depósito de colágeno y miofibroblastos debajo del epitelio, que conducen a un engrosamiento de la membrana basal ha sido descrita como un hallazgo específico de la vía aérea del paciente con asma bronquial²⁸. Además de estos hallazgos, en pacientes con asma bronquial se puede

observar una marcada hipertrofia de la capa de músculo liso bronquial, lo cual se ha relacionado con el grado de obstrucción al flujo aéreo de la misma²⁹. Del mismo modo, fenómenos de neoangiogénesis han sido descritos recientemente en el asma bronquial³⁰. Sin embargo, al contrario de lo que sucede en la otra gran enfermedad respiratoria como la EPOC, la presencia de destrucción del parénquima pulmonar con aparición de zonas de enfisema es un hallazgo anatomopatológico extremadamente infrecuente en el asma bronquial.

La hiperrespuesta bronquial (HRB) tanto a estímulos directos (p.e.: histamina, metacolina) como indirectos (p.e.: adenosina, aire frío, ejercicio) es un hallazgo característico desde el punto de vista fisiopatológico del asma bronquial, aunque su patogénesis en el asma probablemente sea multifactorial. Diferentes eventos del asma modulan esta hiperrespuesta, entre los que podemos incluir los cambios estructurales de las vías aéreas como el remodelado bronquial que resulta en una obstrucción bronquial fija, o los cambios y fenómenos inflamatorios de la vía aérea. Recientemente se ha descrito el papel de las neurotrofinas y sus efectos en el remodelado neurogénico de las vías aéreas, como integrantes de los mecanismos que contribuyen a la HRB³¹. Mientras que la contribución de los fenómenos inflamatorios del asma a la HRB puede ser revertida con un tratamiento farmacológico correcto, una desaparición completa de la HRB es un hecho muy poco común, lo que sugiere que la patogénesis de la HRB no puede ser explicada solamente por la inflamación. La HRB en asma no muestra un efecto *plateau* a dosis crecientes de un estímulo concreto. Así, con dosis crecientes del estímulo la vía aérea del asmático seguirá constriñéndose más, algo que no es característico de la vía aérea normal o del

paciente con EPOC. La figura 5 muestra de forma esquemática las diferentes cascadas inflamatorias y mecanismos involucrados del asma bronquial alérgico y del asma bronquial no alérgico.

Figura 5.- Esquema de la respuesta inflamatoria del asma bronquial alérgico y no alérgico (modificado de ref. 31)



1.4. Diagnóstico del asma bronquial

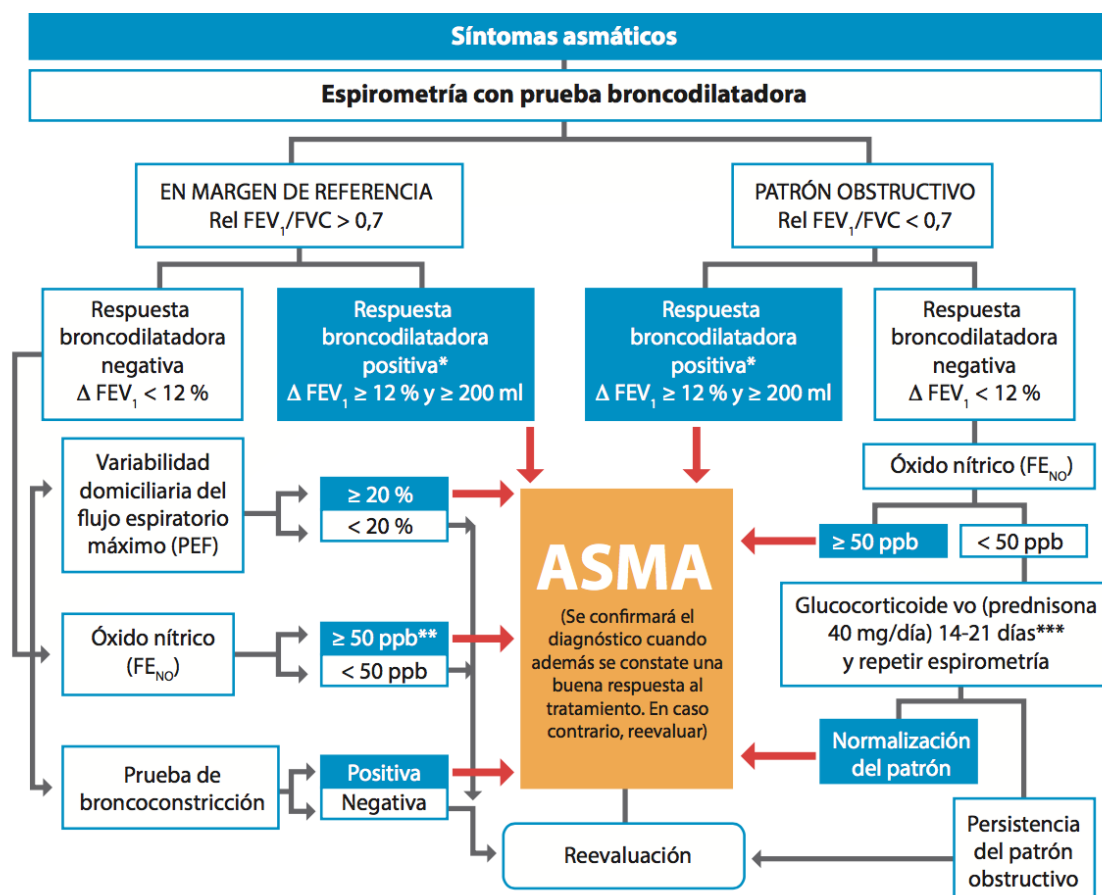
El diagnóstico de asma bronquial supone un verdadero hándicap para el clínico, debido a su heterogeneidad en la presentación y expresión clínica. De forma global, el diagnóstico debe realizarse ante la presencia de síntomas del árbol bronquial como sibilancias, crisis de disnea, opresión centrotorácica y tos seca, especialmente si estos síntomas aparecen de forma intermitente, preferentemente por la noche, con cadencia estacional como la primavera o con desencadenantes como la risa o el esfuerzo. Sin embargo, ninguno de estos síntomas o precipitantes son específicos del asma bronquial, por lo que siempre es necesaria la confirmación de la sospecha diagnóstica mediante una prueba objetiva.

De acuerdo con las normativas y guías de práctica clínica, el diagnóstico de asma se realiza cuando en el contexto de una sospecha clínica por sintomatología y/o respuesta frente a desencadenantes, se objetiva una alteración de la función pulmonar compatible con asma, medida preferentemente mediante la espirometría, como es la aparición de una obstrucción bronquial reversible.

De este modo, en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de asma bronquial se realiza ante la presencia de una obstrucción bronquial en la espirometría (cociente FEV1/FVC <0.70) que revierte con el empleo de salbutamol o con el empleo de corticoides orales durante 14 días. De igual modo, se considera también diagnóstico de asma la presencia de una reversibilidad aumentada al empleo de agonistas β_2 de corta duración (400 mcgr de salbutamol), definida

como el incremento del FEV1 en más de 200 mL con respecto al valor basal y un incremento del 12% con respecto a la prueba inicial.

Para un gran número de pacientes, este primer paso de la espirometría es **Figura 6-Diagnóstico del asma bronquial de acuerdo con la guía española de manejo del asma (GEMA)**



suficiente para llegar a un diagnóstico certero de asma bronquial. Sin embargo, en algunos casos la espirometría puede aparecer como normal y no existir reversibilidad aumentada al empleo de agonistas β2 de corta duración, bien porque la enfermedad se encuentra en una fase de estabilidad o bien porque el mecanismo responsable de la aparición del asma (como p.e. la exposición a un alérgeno ambiental o un virus respiratorio) no está en contacto con la vía aérea. En estos casos, las guías de práctica clínica recomiendan la confirmación de la sospecha diagnóstica mediante el empleo de otras técnicas disponibles en la mayoría de los centros especializados en el asma bronquial

como son la medición del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO), las pruebas de provocación bronquial y la medición de la variabilidad del pico de flujo (PEF).

La medición del óxido nítrico en aire exhalado (FeNO) mide de forma no invasiva la presencia de inflamación por una respuesta de linfocitos Th2 en el árbol bronquial, habiendo sido incorporada al arsenal diagnóstico del asma bronquial y otras enfermedades de la vía aérea desde finales del siglo pasado. Su determinación está estandarizada³² y se realiza de forma rutinaria en la mayoría de los centros especializados en el asma bronquial. Su medición aporta información diagnóstica así como terapéutica, al guardar una estrecha relación con la probabilidad de respuesta al tratamiento con corticoides inhalados³³, utilizándose como punto de corte para confirmar el diagnóstico de asma bronquial una determinación de FeNO superior a 50 ppb (partes por billón).

La prueba de provocación bronquial analizan la presencia de hiperrespuesta bronquial, que como se ha comentado previamente está considerado como un hecho clave en la fisiopatología del asma bronquial. Se realiza exponiendo al paciente a concentraciones crecientes de un agente broncoconstrictor conocido y valorando la caída de la función pulmonar medida mediante el FEV1³⁴. Las pruebas de provocación bronquial pueden clasificarse en dos grupos, dependiendo del tipo de agente empleado, que son las pruebas de provocación bronquial indirectas (con metacolina o la histamina, p.e., que directamente estimulan el músculo liso bronquial) y las pruebas de provocación bronquial directas (como las que emplean manitol o solución salina hipertónica, en las que el agente empleado produce liberación de sustancias implicadas en la cascada inflamatoria que es la que finalmente produce el fenómeno de

contracción del músculo liso). Estas pruebas de provocación están estandarizadas y existen recomendaciones al respecto sobre su realización e interpretación^{35,36}.

La medición de la variabilidad de pico de flujo (PEF) es otra de las alternativas diagnósticas con las que cuenta el clínico ante la sospecha de asma bronquial y una espirometría normal. Consiste en la medición del PEF diaria durante el periodo de 1 mes, para determinar si existe variabilidad a lo largo del tiempo (habitualmente se recomienda la medición continua del PEF por la mañana y la noche durante un mínimo de dos semanas), definida como la existencia de diferencias en el PEF de más del 20% en tres o más días de una semana durante un mínimo de dos semanas³⁷. Tiene una especial utilidad en la valoración del asma ocupacional y del asma agravado por el trabajo.

Clasificación del asma bronquial

Aunque clásicamente el asma se clasificaba en función de la gravedad de la enfermedad, esta concepción ha ido perdiendo fuerza entre la comunidad científica en favor de una clasificación en función del control de la enfermedad obtenido con el tratamiento (farmacológico y no farmacológico)³⁸. No obstante, la utilización de una clasificación de gravedad no es incompatible con la clasificación en función del control, ya que aporta al clínico información valiosa a la hora de decidir la intensidad del tratamiento o la frecuencia de las visitas de revisión.

La clasificación por gravedad intenta reflejar la intensidad de las alteraciones fisiopatológicas que produce la enfermedad asmática en la vía aérea, así como la sintomatología derivada de las mismas, y divide a los pacientes en cuatro

grupos dependiendo de si la enfermedad tiene una presentación intermitente o persistente en el tiempo, y en segundo lugar en función del grado de limitación que supone en su día a día (figura 6). De esta forma, el clínico puede conocer el nivel de gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial con herramientas sencillas y preguntas dirigidas, o si el paciente ya está recibiendo tratamiento farmacológico para su asma bronquial determinar el nivel de gravedad por sus necesidades de medicación³⁹.

Figura 8-Figura 6. Clasificación de la gravedad inicial del asma bronquial en adultos y los criterios para establecerlo (tomado de ref. nº1)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV ₁ o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Figura 7-Figura 6. Clasificación del grado de control del asma bronquial en adultos y los criterios para establecerlo (tomado de ref. nº1)

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar - FEV ₁ - PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción corta

De acuerdo con el concepto de asma bronquial, el control de la enfermedad puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente. La gravedad se determina de forma retrospectiva en el paciente cuyo asma está controlada según el escalón terapéutico en que se encuentre, es decir, basándose en la cantidad de medicación que es necesaria para mantener el control de la enfermedad, reduciendo el tratamiento si el estado clínico del paciente lo permite⁶.

Tal como indicábamos al principio de este apartado, la clasificación del asma ha dejado de estar basada en el nivel de gravedad de forma exclusiva para centrarse más en la clasificación del paciente en función del grado de control de la enfermedad⁴⁰. El término control intenta ayudar al clínico a definir cuánto se acerca a los objetivos del tratamiento recomendados por las guías de práctica clínica, que son la ausencia de síntomas (o su menor impacto posible en el día a día) y la ausencia de riesgo futuro, definido como la preservación a largo plazo de la función pulmonar, la ausencia de efectos adversos y de exacerbaciones que precisen modificación del tratamiento o asistencia no programada⁴¹.

Aunque el término control es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos, incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar.

Teniendo estos conceptos en cuenta, el asma bronquial se ha clasificado en tres grupos, dependiendo del grado de control alcanzado, en asma bien controlado, asma parcialmente controlado y asma mal controlado. Los criterios para poder definir cada una de estas situaciones están expresado en la figura 6⁴². Como puede apreciarse, al igual que sucedía con la clasificación de la gravedad de la enfermedad, las herramientas para definir el control son fáciles de aplicar y accesibles a cualquier clínico que atienda a pacientes con asma. Además, utilizando estos criterios se han desarrollado cuestionarios estandarizados y validados que pueden ser autoadministrados por el paciente haciendo todavía más sencilla para el clínico la tarea de conocer cómo de controlado está un paciente concreto. Dentro de estos cuestionarios, los más utilizados son el ACT (Asthma Control Test)⁴³, el ACQ (Asthma Control Questionnaire)⁴⁴ y el AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)⁴⁵. De todos estos cuestionarios estandarizados para el seguimiento de los pacientes con asma bronquial, el ACT es el más extendido en su uso. Consta de 5 preguntas, todas ellas referidas al último mes, en las que el paciente puntúa de 1 a 5 cómo se encuentra de diferentes síntomas del asma, del uso de medicación de rescate y de cómo cree él que se encuentra del asma bronquial. Las puntuaciones van desde 25 puntos (máximo control) a 5 puntos (mínimo), considerándose que el paciente se encuentra controlado si la puntuación que alcanza en el ACT es superior a 19 puntos, y que está mal controlado si su puntuación del ACT es menor de 15 puntos.

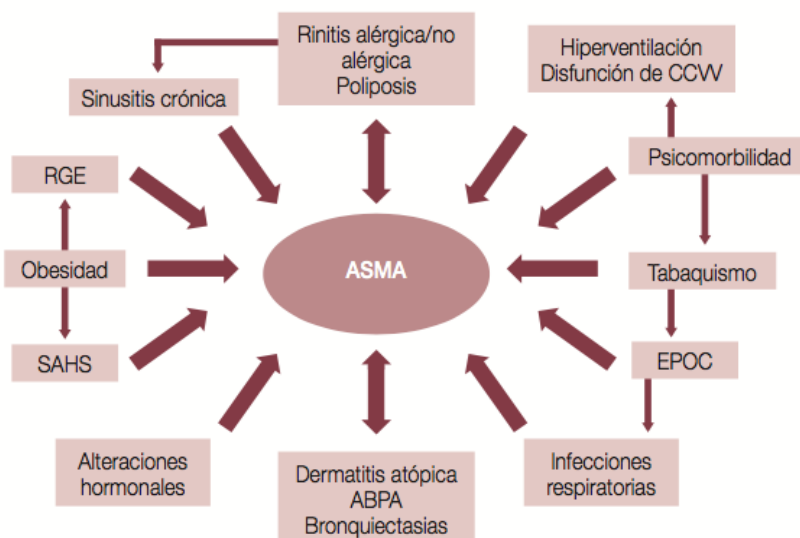
1.5. Comorbilidades del asma bronquial

Entre las condiciones comórbidas más comúnmente asociadas con el asma, se encuentran desde el síndrome atópico de la rinitis crónica (alérgica, no alérgica, o asociada con pólipos nasales e intolerancia a la aspirina), o el eccema, hasta la obesidad o el tabaquismo.

En el caso, por ejemplo, de la rinitis/ rinosinusitis crónica sabemos que aparece en el 75- 80% de los sujetos con asma de manera que se habla de una “vía aérea única” que debe ser explorada en todo paciente asmático, y tratada de manera conjunta si se pretende conseguir un mejor control sintomático. Los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis / rinosinusitis y su interrelación con el asma están bien estudiados⁴⁶. El diagnóstico de sospecha es clínico, interrogando sobre los síntomas típicos (rinorrea anterior y posterior, congestión nasal, cefalea, etc.), que se puede confirmar mediante rinoendoscopia y/o TAC de senos paranasales.

Otra entidad muy frecuente (60-80%) es el reflujo gastroesofágico (RGE) que a menudo se manifiesta como tos persistente y/o despertares nocturnos que se confunden con síntomas asmáticos y conllevan una escalada terapéutica a menudo innecesaria⁴⁷. Ante estos síntomas se podrá realizar una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones o bien confirmar el diagnóstico mediante la realización de una pHmetría-manometría. Esta entidad a menudo coexiste en el asmático obeso con el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) y por tanto se debería indagar sobre los síntomas del mismo y practicar una poligrafía/ polisomnografía en el caso de que la sospecha de

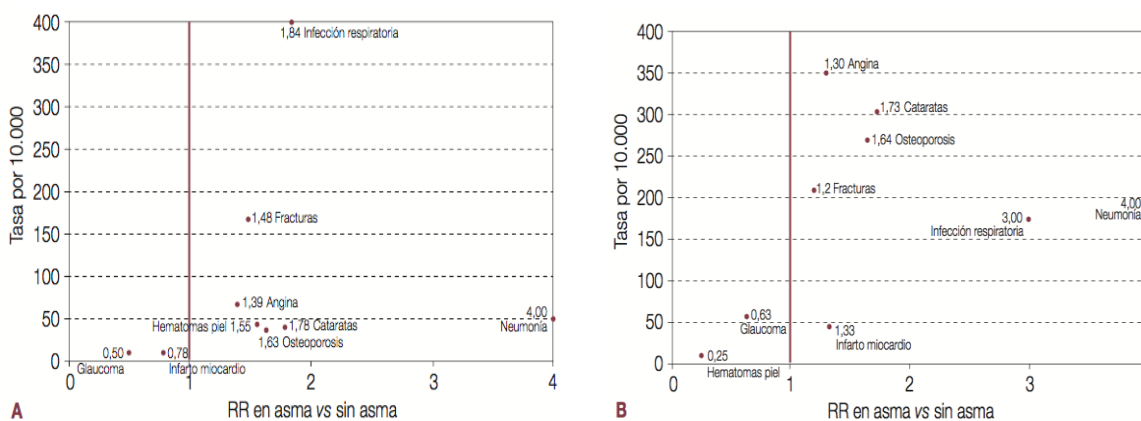
Figura 9. Comorbilidades más frecuentes del asma y su interrelación (tomado de ref nº 18)



enfermedad sea alta. Otra comorbilidad frecuente y a menudo poco explorada es la psicopatológica, asociada al asma hasta en un 40% y que puede condicionar una percepción inadecuada del grado de control sintomático y por ende un tratamiento excesivo⁴⁸. Es además en este perfil de pacientes en los que a menudo coexisten la disnea funcional (síndrome de hiperventilación) e incluso a veces disfunción de cuerdas vocales.

Algunas de las comorbilidades más frecuentes que aparecen en el asma, así como su relación entre ellas, se presentan gráficamente en la figura 9.

Figura 10. Relación entre tasa de prevalencia por 100.000 personas de comorbilidades seleccionadas y su riesgo relativo en asmáticos versus no asma: A) en toda las edades; y B) en mayores de 65 años. (Tomado de Ref. 18).



Sin embargo, como hemos mencionado anteriormente, debemos diferenciar entre comorbilidades que aparecen con mayor frecuencia en los sujetos asmáticos pero sin influencia obvia en esta enfermedad y la relevancia que éstas puedan tener sobre la misma. En todos los asmáticos, o en aquellos mayores de 65 años, la relación de frecuencia y relevancia (riesgo relativo) varía para comorbilidades específicas (Figura 10).

Pero la importancia de las comorbilidades estriba en que pueden influir sobre el control del asma e incluso condicionar su fenotipo, y hasta en la respuesta al tratamiento. Un claro ejemplo es el caso del tabaquismo y de la pobre respuesta al tratamiento con corticoides inhalados que se observa en estos pacientes; o bien del fenotipo asma asociado a obesidad que, si bien aún no se conoce con exactitud su base etiopatogénica, parece que también condicionan una pobre respuesta al tratamiento con corticoides.

Pérez de Llano y cols. hallaron comorbilidades en el 95% de asmáticos controlados y en el 97% de los no controlados⁴⁹. Solo la presencia de poliposis nasal, RGE y de aspergilosis broncopulmonar alérgica fue más frecuente en el grupo no controlado. Sin embargo, la presencia simultánea de 3 o más factores de comorbilidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con un control subóptimo de la enfermedad.

Finalmente, respecto a los tratamientos, es importante anticipar las posibles interacciones y contraindicaciones de los diversos fármacos antiasmáticos con las comorbilidades más frecuentes, así como el efecto que los diferentes tratamientos utilizados en las comorbilidades puedan tener en el asma. A este respecto, por ejemplo, los beta-bloqueantes e IECAs, pueden empeorar los síntomas en el asma, mientras que beta-agonistas, anticolinérgicos o

teofilinas, pueden favorecer la presencia de un mayor RGE. Los corticoides orales, por ejemplo, pueden favorecer en ocasiones los cuadros depresivos.

A pesar de los avances en el conocimiento de las diferentes comorbilidades en el asma, en particular en el asma grave, quedan aún algunas cuestiones por resolver relativas a cuál sería la contribución específica de cada entidad a la gravedad del asma y mediante qué mecanismos; así como cuál sería el impacto de los diferentes tratamientos de las distintas comorbilidades en cuanto a la gravedad de la enfermedad y sus resultados clínicos a largo plazo.

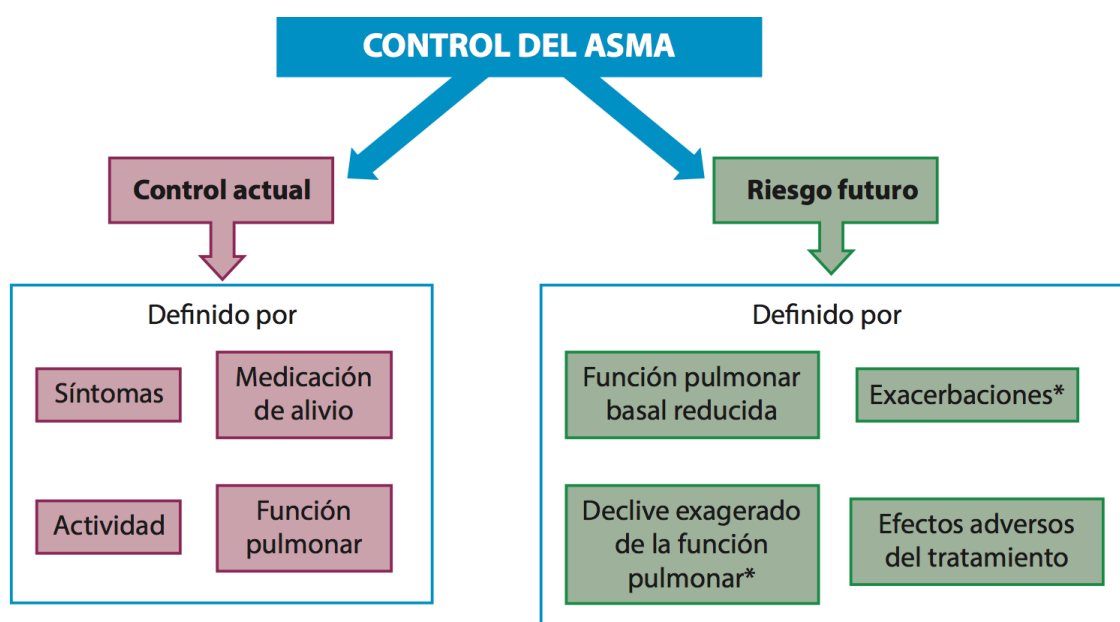
Remarcando lo anteriormente expuesto, el concepto más interesante para el clínico de las comorbilidades del asma bronquial es la existencia de una vía aérea única que incluye las fosas nasales, los senos paranasales y el árbol bronquial, caracterizados por un mismo epitelio e interrelacionados entre sí, donde los tratamientos pueden influir en el control de los síntomas. Junto a los anteriormente comentado, en un apartado posterior desglosaremos las comorbilidades y alteraciones de la mucosa oral que se han objetivado en pacientes con asma bronquial y su relación con los tratamientos inhalados.

1.6. Tratamiento del asma bronquial

Los objetivos del tratamiento del asma bronquial son conseguir el máximo control posible para una determinada gravedad de la enfermedad con el menor número de efectos adversos, buscando la pauta posológica más cómoda y coste-eficiente para el paciente. Esto se consigue cuando el paciente no tiene prácticamente síntomas en su día a día ni precisa de medicación de rescate, y cuando no se producen exacerbaciones ni pérdida acelerada de la función pulmonar (Figura 11). Estos objetivos del tratamiento son alcanzables en la gran mayoría de los pacientes con un tratamiento adecuado.

Para conseguirlo se seguirá una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en el tratamiento farmacológico óptimo ajustado y medidas de supervisión, control ambiental y de educación para el asma⁵⁰. El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control, teniendo en cuenta las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, y la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado.

Figura 11. Dominios que incluyen el concepto de control del asma y que definen los objetivos del tratamiento farmacológico (tomado de ref nº1)



De acuerdo con lo expuesto previamente en el apartado de la fisiopatología del asma, el tratamiento farmacológico se basa en dos pilares fundamentales que son: el empleo de medicación broncodilatadora que mejore la broncoconstricción y la obstrucción variable de la vía aérea, y medicación antiinflamatoria que disminuya los fenómenos inflamatorios presentes en la vía aérea de los sujetos con asma bronquial.

Los corticoides inhalados (CI) constituyen el tratamiento más efectivo de mantenimiento para el asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones^{51, 52}. La posibilidad de utilizar el CI de forma intermitente es controvertida, y no se consigue el mismo grado de control de los síntomas diarios que con el tratamiento regular⁵³.

La medicación antiinflamatoria por excelencia del asma bronquial son los CI porque han demostrado disminuir la respuesta inflamatoria Th2, así como restaurar la barrera epitelial bronquial y disminuir la intensidad del remodelado bronquial, por lo que son considerados como la medicación básica del tratamiento del asma bronquial¹. Clínicamente estos efectos se reflejan en el control de los síntomas del asma bronquial, en la mejoría de la función pulmonar y en la disminución de los episodios de exacerbaciones.

En España existen actualmente diferentes tipos de CI con propiedades farmacológicas distintas que están aprobados para su uso en los pacientes con asma bronquial, como puede verse en la figura 12. Cada uno de estos fármacos inhalados tiene dosis distintas, agrupándose en diferentes tramos de dosis para facilitar las comparaciones entre ellos.

Figura 12. Corticoides inhalados aprobados en la actualidad en España para el tratamiento del asma bronquial del adulto, con sus dosis equivalentes (tomado de ref. nº1)

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina	100-200	201-400	> 400
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona furoato	-	92	184
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Mometasona furoato	100-200	201-400	401-800

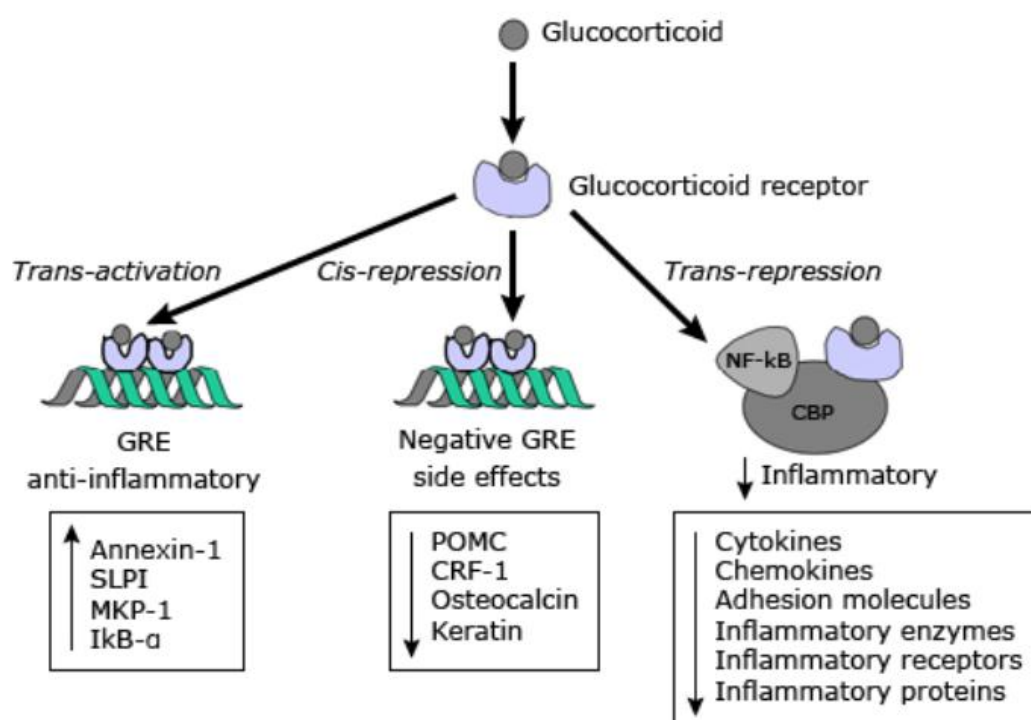
El empleo de CI de forma generalizada en los pacientes con asma bronquial ha supuesto un cambio sustancial en la evolución de la enfermedad, disminuyendo el número de muertes atribuibles al asma bronquial en los países desarrollados, así como el número de ingresos hospitalarios por asma o el porcentaje de pacientes con síntomas en su día a día y la carga de la enfermedad entre la población general. De este modo, el asma bronquial ha pasado de ser una enfermedad grave e invalidante, como bien han caracterizado autores de la literatura clásicos⁵⁴, a ser una enfermedad en la que se debe aspirar a un completo control de la misma, que permita a los pacientes desarrollar una vida normal con la única condición de tomar con regularidad su medicación inhalada.

a) Mecanismo de acción de los CI: Los CI disminuyen la inflamación de la vía aérea afectada por el asma bronquial porque interactúan con el receptor glucocorticoideo a nivel del núcleo celular, produciendo una activación de los genes antiinflamatorios y apagando la expresión de genes inflamatorios, de forma que modulan la expresión de diferentes enzimas, receptores

citoquinas y moléculas de adhesión tanto inflamatorias como antiinflamatorias⁵⁵. Existen dos tipos de receptores para los CI: los receptores glucocorticoideos (RG) alfa y beta. Los CI difunden a través de la pared celular de forma pasiva y se unen al receptor glucocorticoideo (RG) alfa en el citoplasma. Este RG alfa activado se transloca de forma rápida al núcleo celular, donde forma dímeros que se unen a los elementos de respuesta a los glucocorticoides dentro de los promotores de los genes de respuesta a los corticoides⁵⁶. La integración de estos elementos estimula la transcripción genética. Estos genes normalmente codifican proteínas antiinflamatorias, como por ejemplo la inhibidora de la leucoproteasa y la fosfatasa-1- MAP (mitogen-activated proteín) kinasa, que inhiben las vías de la MAPkinasa⁵⁷. Muchas de estas vías están implicadas en la patogenia del asma, y parece que el mecanismo de acción fundamental del CI en el asma tiene que ver con la unión al RG alfa (figura 13). En cuanto al RG beta, es un receptor que se une al DNA pero no al glucocorticoide, por lo que actúa como un inhibidor de la acción del mismo por el antagonismo en la unión de los GR alfa al DNA, aunque existen en menos cantidad para inhibir de forma real la acción de los glucocorticoides.

b) Mecanismo de acción de los CI sobre las Histonas deacetilasa (HDAC): de todos los mecanismos biológicos por los que los CI suprimen la inflamación de la vía aérea en pacientes con asma bronquial, los más importantes y conocidos en la actualidad son el efecto de la unión del RG en zonas de acoplamiento de moléculas coactivadoras de factores de transcripción proinflamatorios que impiden su funcionamiento y el reclutamiento de HDAC que deacetila histonas, (fundamentales para que se abra la estructura de cromatina y se pueda proceder a la transcripción de genes proinflamatorios)

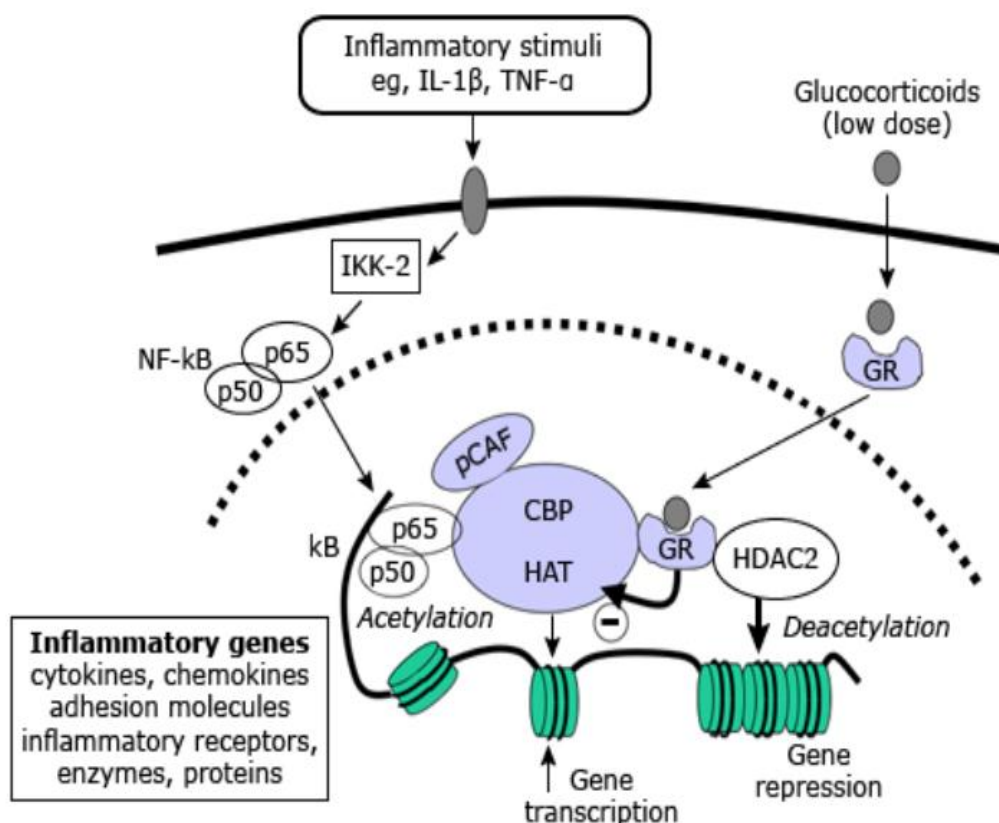
Figura 13. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. El glucocorticoide se une a su receptor en el citoplasma, traslocándose al núcleo celular. En el núcleo, se unen a elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE, de glucocorticoid-response elements) en la región promotora de genes sensibles a esteroides, que se encargan de codificar proteínas antiinflamatorias. Los corticoides también interactúan con GRE negativos para suprimir genes, particularmente con aquellos asociados con los efectos secundarios de los corticoides. A nivel nuclear el receptor activado también se asocia a moléculas coactivadoras, como la proteína de unión al CREB, que es activada por factores de transcripción proinflamatorios, como el factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), apagando los genes inflamatorios que están activados por estos factores de transcripción (tomado de referencia nº 54)



(Figura 14)

- c) Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT): existen otros fármacos antiinflamatorios que pueden ser empleados en el asma bronquial, como son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos, que disminuyen la inflamación bronquial mediada por la vía del ácido araquidónico, y han demostrado en ensayos clínicos mejorar la sintomatología del asma bronquial así como la función pulmonar y prevenir episodios de exacerbaciones. Estos fármacos tienen una eficacia mayor en el caso de asma inducido por ejercicio (AIE) y en el asma bronquial asociado a poliposis nasal. Como se comentaba previamente en el apartado de fisiopatología, los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) son potentes broncoconstrictores y además promueven la producción de moco y

Figura 14. Mecanismos de acción de los glucocorticoides sobre la histona deacetilasa (HDAC). EL receptor glucocorticoideo activado (GR) se acopla a la HDAC inhibiendo la acetilación de las histonas, e impidiendo de esta forma la transcripción de genes y la expresión de moléculas proinflamatorias (tomado de referencia nº54)



citoquinas proinflamatorias⁵⁸. De hecho, han sido identificados en plasma, exudado nasal, esputo y lavado bronco alveolar de pacientes con asma. Actualmente en España están aprobados dos ARLT: montelukast y zafirlukast. Montelukast es el fármaco con más experiencia de este grupo, conociéndose sus resultados en pacientes con asma de prácticamente cualquier espectro de edad. Comparado frente a placebo, mejora los síntomas del asma⁵⁹, disminuye la HRB⁶⁰ y disminuye igualmente el uso de mediación de rescate o la necesidad de uso de corticoides sistémicos⁶¹. Comparado frente a los CI, diferentes estudios tanto en adultos como en niños han demostrado que los CI son más efectivos que los ARLT para la mayoría de los pacientes. Un meta análisis de ensayos clínicos aleatorizados encontró que los niños con asma persistente leve/moderada que eran tratados con CI tenía mejor función pulmonar y control del asma que aquellos tratados con ARLT⁶². Estos hallazgos apoyan el uso del CI como agentes controladores de primera línea en el tratamiento del asma bronquial. Usados como medicación adyuvante al uso del CI los ARLT mejoran tanto la función pulmonar como la medicación de rescate comparados con placebo o cromoglicato⁶³. Sin embargo, los resultados parecen no ser mejores, al menos en términos de prevención de exacerbaciones, que los que se obtienen incrementando la dosis de CI⁶⁴.

- d)** Broncodilatadores de acción prolongada asociados a CI: pueden emplearse los fármacos agonistas β -adrenérgicos, ya sea de corta duración (SABA, short acting beta agonists), o bien de larga duración (LABA, long-acting beta agonists) así como los antagonistas de los receptores muscarínicos (LAMA, long acting muscarinic antagonists). Los LABA asociados a CI son utilizados

como un complemento al CI para ofrecer un control a largo plazo de los síntomas del asma, prevenir síntomas nocturnos y la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Estudios en adultos han demostrado de forma fehaciente que la adición de LABA al CI en pacientes que no están controlados de forma adecuada con CI en monoterapia mejora el control global del asma⁶⁵. En niños, el debate sobre la adición del LABA al CI es más acentuado, ya que los estudios realizados, aunque han demostrado un efecto beneficioso sobre la función pulmonar, no afectan a otras medidas de control del asma, como son el número de exacerbaciones, el uso de medicación de rescate, número de síntomas o calidad de vida⁶⁶, y además existen dudas sobre si su empleo puede asociarse a un mayor riesgo de exacerbaciones graves o incluso muertes relacionadas con el asma.

1.7. El asma y la cavidad oral

La cavidad oral juega un papel importante en la salud general y la calidad de vida de las personas.

La masticación, la deglución y la fonación son funciones de la cavidad bucal; la boca participa como parte del sistema de protección del cuerpo, pues al masticar fragmenta los alimentos, los mezcla con la saliva, sustancia rica en lipasa, amilasa-alfa salival y mucinas que facilitan la deglución y comienzan con el proceso de digestión de los alimentos, fragmentando los ácidos grasos. La saliva también contiene inmunoglobulina A, que es la primera línea de defensa del sistema inmune frente al ataque de virus y bacterias; esta es acompañada por lisozima y lactoferrina, que ayudan al control bacteriano, entre otras sustancias. La saliva también participa en la fonación, lubricando y facilitando los movimientos labiales y de la lengua.

En los últimos años, se han dado a conocer numerosos informes basados en estudios epidemiológicos, en los que las infecciones buco-dentales se asocian con enfermedades sistémicas con repercusión en la calidad de vida de los pacientes, entre las que destacan: alteraciones cardiovasculares, respiratorias, diabetes mellitus y embarazo. El mecanismo que une las alteraciones bucodentales con estas patologías no es conocido en su totalidad, pero se cree que está relacionado con los lipopolisacáridos bacterianos, las bacterias gram negativas del biofilm oral y citocinas pro-inflamatorias provenientes de la placa dental que pueden ingresar al torrente sanguíneo e influir en la salud general y susceptibilidad a desarrollar ciertas enfermedades.

La caries dental cuando afecta a la pulpa (donde se encuentran vasos sanguíneos y nervios) puede provocar dolor y riesgo de diseminación de

bacterias orales al resto del organismo. La relación entre infecciones derivadas del biofilm oral, fundamentalmente en pacientes con periodontitis y enfermedades respiratorias, se establece siempre que exista fallo en los mecanismos de defensa⁶⁷. Las patologías más frecuentemente asociadas son: neumonía bacteriana, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y abscesos pulmonares. Las neumonías por aspiración constituyen 18 de cada 100 de todas las infecciones del organismo y 2/3 de ellas ocurren en adultos mayores e inmunodeprimidos, muy asociadas con los patógenos periodontales. Estudios descriptivos han encontrado 4,5 veces más riesgo de padecer algún tipo de EPOC si se presenta biofilm oral periodontopatógeno.

Dentro de las patologías asociadas que aparecen de forma habitual en pacientes con asma bronquial, es muy frecuente la coexistencia de enfermedades bucodentales, aunque hasta la fecha no está totalmente confirmado si existe algún nexo de unión entre estas dos entidades⁶⁸. Por ejemplo, en pacientes con asma bronquial se han comunicado un incremento en las tasas de desarrollo de caries dental, disminución del flujo salival e incrementos en la prevalencia de lesiones de la mucosa oral, así como mayor proporción de gingivitis y anomalías orofaciales^{69, 70, 71}.

Entre las enfermedades bucodentales más frecuentemente comunicadas en pacientes con asma bronquial se encuentra la caries y la erosión dental. Diferentes estudios han sugerido que pacientes con asma tienen una mayor tasa de caries dental que aquellas personas que no tienen asma bronquial. Este hecho plantea el reto de explicar los mecanismos por los que se produce

esta mayor incidencia de caries. Uno de los posibles mecanismos es la disminución del flujo salival, que se ha visto asociada al empleo de medicación antiasmática como los SABA⁷². En pacientes en tratamiento con medicación antiasmática se han llegado a comunicar disminuciones de la cantidad de saliva entre el 25 y el 35% a nivel global y en parótida. La disminución del flujo salival se acompaña de cambios en la microbiota de la cavidad oral, apareciendo incrementos en las colonias de *Lactobacilli* y *Streptococcus mutans*, que pueden favorecer una mayor tasa de caries dental. Además, los propios medicamentos inhalados que se emplean para el tratamiento del asma bronquial contienen carbohidratos fermentados y azúcares como excipientes, por lo que es posible que estos compuestos administrados por vía inhalada también influyan en el mayor riesgo de caries⁷³.

La saliva es un fluido corporal complejo que contiene una mezcla de moléculas orgánicas e inorgánicas involucradas en funciones de protección de la cavidad bucal. Dentro de las moléculas con mayor importancia fisiológica en la composición de la saliva se encuentran las mucinas. Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular presentes en la saliva que son segregadas por las glándulas salivares sublinguales, submandibulares y glándula salivares menores. Las mucinas mayores presentes en la saliva son la mucina 7 (MUC7) y la mucina 5B (MUC5B)⁷⁴.

La MUC5B es una mucina oligomérica bien conocida, de elevado peso molecular, con un peso molecular total de $2-4 \times 10^4$ kDa, Tiene una elevada proporción de C-, N- y O- glicosilaciones, y entre el 40 y el 80% de sus cadenas de azúcares son O- oligosacáridos asociados a ácidos siálicos. La MUC5B es

un potente lubricante y proporciona una barrera eficaz frente a la desecación, y se cree que está relacionada con la sensación de sequedad bucal por la retención de la humedad de la mucosa.

Además de la mayor aparición de caries dentales en pacientes con asma bronquial, otras alteraciones que son frecuentemente comunicadas por los pacientes asmáticos incluyen por ejemplo la presencia de alteraciones de la mucosa oral⁷⁵.

El uso de CI puede dar lugar a irritación faríngea y candidiasis de la mucosa oral, principalmente debido a los efectos locales de estos medicamentos en la mucosa oral, al ser administrados de forma inhalatoria, alcanzando la vía aérea y logrando el depósito pulmonar en un 10-40% de la dosis total liberada⁷⁶, quedando el resto depositado en la orofaringe. Este efecto del CI puede ser mitigado en parte con la utilización de dispositivos de inhalación más modernos que permiten un depósito pulmonar mayor, mediante el empleo de cámaras espaciadoras y con la realización de enjuagues bucales con agua y bicarbonato⁷⁷.

El nexo de unión entre estas alteraciones y el uso de medicación inhalada, principalmente CI, no ha sido explicado de forma convincente, por lo que la realización de estudios que determinen la posible relación de la patología oral con el uso de CI, su dosis acumulada y el tiempo de exposición a los mismos, resulta de especial interés. El conocimiento de los mecanismos por los que aparece una mayor incidencia de enfermedad bucodental en pacientes

asmáticos puede llevar al desarrollo de estrategias de prevención enfocadas a mejorar la salud de la cavidad oral y la calidad de vida de estos pacientes.

Todas estas reflexiones tienen su correlato en la clínica diaria, donde es frecuente encontrar alteraciones bucodentales en pacientes con asma bronquial, tanto en la edad infantil como en la adulta. Algunas de ellas, como la candidiasis orofaríngea, son fácilmente advertirles y objetivables, especialmente en aquellos pacientes tratados con dosis altas de CI, mientras que otras como la gingivitis o la pérdida de piezas dentales, precisan de periodos de observación más largos y son más difícilmente objetivables.

Por tanto, debido a la elevada prevalencia del asma bronquial en la población infantil y adulta y la elevada prevalencia de enfermedades bucodentales en la población general y especialmente en la población asmática, en la que los tratamientos inhalados pueden tener relación con desenlaces que tienen impacto sobre la calidad de vida y enfermedades futuras, es de especial interés conocer qué frecuencia tiene la xerostomía en pacientes con asma bronquial, si ésta es diferente a la de la población general y qué factores del propio asma bronquial se asocian con su presencia. Del mismo modo, resulta interesante conocer si los tratamientos inhalados empleados de forma habitual en el manejo de pacientes con asma bronquial se asocian a alteraciones de las características bioquímicas de la saliva que puedan predisponer al paciente con asma bronquial a un mayor riesgo de desarrollo de caries y erosión dental.

En este contexto, desde la inquietud clínica por encontrar respuestas a este dilema, surge el interés por conocer el impacto de las alteraciones en la

cavidad oral asociadas al asma bronquial, su relevancia clínica y relación con parámetros del asma bronquial y las bases fisiopatológicas de los mismos, en especial de las alteraciones bioquímicas de la saliva que puedan dar lugar finalmente a las patologías bucales comentadas.

Para tratar de dar respuesta a estas preguntas, hemos realizado un estudio observacional de campo en el que un grupo multidisciplinar de médicos, odontólogos, estudiantes del grado de medicina y personal de laboratorio han trabajado de forma conjunta con el fin de estudiar a pacientes con asma bronquial, las alteraciones bucodentales presentes con respecto a controles sanos sin enfermedad respiratoria, y sus mecanismos posibles. Esta tesis doctoral es el fruto del trabajo en equipo de todos estos profesionales, con el fin de aportar conocimientos que permitan mejorar al estado de salud de la población general y de los pacientes asmáticos en particular.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El asma bronquial y las enfermedades bucodentales son dos patologías muy frecuentes en la población general que causan una elevada morbi-mortalidad. Determinados aspectos del tratamiento farmacológico del asma bronquial, como es el empleo de medicación inhalada que se deposita en la cavidad oral, produciendo efectos secundarios, pueden dificultar la adherencia al tratamiento, el control sintomático de los pacientes y producir efectos adversos con repercusión local y sistémica.

Los estudios realizados hasta la fecha no han conseguido aportar evidencia científica acerca de los mecanismos por los que los fármacos inhalados podrían alterar la fisiología de la cavidad oral, o bien no han estudiado todas las variables clínicas que desde el ámbito neumológico u odontológico pueden influir en los mismos.

Con la realización de este trabajo se intenta responder a la pregunta de si los pacientes con diagnóstico de asma bronquial tienen mayor prevalencia de problemas bucodentales, y si estos problemas pueden estar influenciados por el empleo de fármacos inhalados, como por ejemplo los corticoides inhalados. Para ello se ha diseñado un estudio observacional de tipo transversal en el que ha participado un equipo multidisciplinar que engloba a los diferentes profesionales involucrados en la atención de este tipo de pacientes.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Estudiar las características clínicas que se asocian a una mayor frecuencia de xerostomía y disminución del flujo salival, en una muestra de pacientes con asma bronquial atendidos durante la fase de estabilidad de su enfermedad en una consulta especializada.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudiar las diferencias en la determinación del flujo salival en reposo y estimulada, en pacientes asmáticos en tratamiento corticoideo inhalado frente a controles sanos.
- Estudiar las diferencias en la presentación de xerostomía en pacientes asmáticos en tratamiento corticoideo inhalado frente a controles sanos mediante el uso del cuestionario validado “Xerostomia Inventory”
- Estudiar la existencia de diferencias clínicamente significativas en la salud bucodental de los pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados (CI), respecto a un grupo control de pacientes no asmáticos, mediante la aplicación de índices clínicos para la valoración de la salud bucal y periodontal.
- Estudiar la relación entre xerostomía percibida y control del asma bronquial.
- Evaluar las diferencias en la expresión de mucinas salivares en pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados dependiendo de la dosis diaria de CI.
- Estudiar si existen diferencias en los parámetros de stress oxidativo y daño celular oxidativo en pacientes con asma bronquial dependiendo del empleo de CI y la dosis media diaria de los mismos.

- Determinar si existe relación entre la sensación de xerostomía evaluada mediante el cuestionario “Xerostomia Inventory” y el flujo salival en reposo y estimulado.
- Determinar diferencias en la capacidad de tampón salival en pacientes en tratamiento con CI respecto a aquellos pacientes que no precisan este tratamiento.

4. METODOLOGÍA

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, con grupo control, en el que se evaluó a pacientes atendidos en la consulta externa de neumología del Hospital de Alta Resolución de Loja y con diagnóstico de asma bronquial para determinar la prevalencia de alteraciones en la cavidad oral y las diferencias existentes en función del tratamiento continuado con corticoides inhalados.

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico de asma bronquial según normativas publicadas¹, y pacientes no asmáticos para el grupo control, según el siguiente esquema:
 - Pacientes con asma moderada a grave, que precisan CI para su control clínico.
 - Pacientes con asma leve, que no precisan CI para su control clínico.
 - Grupo control, de pacientes no asmáticos.
- Capacidad para realizar pruebas de función pulmonar básicas.
- Estabilidad clínica, definida como la ausencia de necesidad de corticoides sistémicos por exacerbación de su enfermedad de base en las últimas 4 semanas o cambios en la dosis media diaria de CI en las últimas 6 semanas.
- Pacientes que hayan prestado su consentimiento para su inclusión en el estudio.

2. Criterios de exclusión:

- Presencia de enfermedades respiratorias significativas distintas al asma bronquial, como bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica...
- Negativa a participar en el estudio.
- Pacientes con xerostomía o alteraciones de la salivación por causa médica conocida, como radioterapia de cabeza y cuello, síndrome de Sjögren primario, aplasia de glándulas salivales.
- Negativa a realizar una exploración odontológica básica.

3. Variables de estudio:

- **Características de la enfermedad respiratoria:** los pacientes incluidos en el estudio fueron entrevistados para obtener una historia clínica neumológica completa, que incluyó: años desde el diagnóstico, necesidades de tratamiento, gravedad del asma en base a los criterios de las guías clínicas y el grado de control de la enfermedad. Del mismo modo, los pacientes realizaron una espirometría basal y con prueba broncodilatadora, para obtener los datos de la función pulmonar habituales (FEV1, FVC, FEV1/FVC, Δ FEV1), así como una medición de óxido nítrico en aire exhalado (FeNO), de acuerdo con las normativas publicadas para su realización^{78, 79}.
- **Características de la medicación habitual:** dosis diaria de corticoide inhalado (en equivalentes de beclometasona), tiempo de exposición al fármaco, medidas de control (enjuague bucal), otros

medicamentos que puedan interferir (antidepresivos, antihipertensivos, anticolinérgicos).

- **Comorbilidades asociadas:** historia de reflujo gastroesofágico, presencia de diabetes mellitus, hábitos tóxicos (consumo de alcohol en gr de etanol diarios, consumo de cigarrillos en paquetes- año).
- **Valoración de salud dental:** exploración de salud bucodental en consulta de odontología, completando los índices CAOD, gingival y periodontal.
- **Valoración de xerostomía:** se realizará un test multirrespuesta para valorar la severidad de la xerostomía (The Xerostomia Inventory o XI): El test Xerostomia Inventory es un cuestionario de 11 preguntas a las que el mismo paciente responde con adverbios de frecuencia: Nunca (1), Casi nunca (2), En alguna ocasión (3), Relativamente frecuente (4) o Muy Frecuentemente (5). Se trata de una recopilación de los síntomas clínicos más relacionados con la xerostomía. Al final del test se suma la puntuación de cada ítem, obteniendo así el Valor XI (Xerostomia Score), que nos permitirá conocer el grado de severidad para dividir la muestra en dos grupos con similar grado de severidad. El score de xerostomía tiene un rango entre 11 y 55 puntos, considerándose normal aquellos valores inferiores a 14. Este cuestionario ha demostrado ser una herramienta válida para cuantificar la severidad de la sequedad bucal en diversos estudios clínicos y epidemiológicos. Estudios recientes han demostrado que la capacidad de respuesta del test XI ante determinados tratamientos parece ser aceptable, considerando que un cambio de 6 puntos o

más en el score supone un resultado clínicamente significativo (mínima diferencia importante).

- **Sialometría basal:** para valorar el flujo salival se realizará una sialometría antes y después de la aplicación de un spray de ácido málico. Se cuantifica el flujo salival de todos los pacientes, tanto en reposo como estimulado, mediante la masticación con parafina. Previamente a la recolección de las muestras, se advertirá al paciente de que debe abstenerse de comer, beber y/o fumar en la hora previa a la toma de saliva, así como de cepillarse los dientes. Siempre se realizará en la misma franja horaria, de 9:00 a 11:00 AM. El paciente se sentará en una silla cómoda y en ambiente relajado durante 5 minutos. Tras este tiempo, se le darán instrucciones de hacer los mínimos movimientos posibles, incluso tragar durante la recolección de saliva.
- **Saliva total en reposo:** tras tragar una vez todo el contenido de saliva en la boca, el paciente empieza a depositar saliva en un tubo de plástico cada 30 segundos durante 15 minutos. De la misma manera que en el caso anterior, se calculará la tasa de flujo de saliva en reposo. Según publicaciones clásicas se habla de hiposialia o hiposalivación cuando se obtienen tasas de secreción salival en reposo iguales o inferiores a 0.16 mL/min.
- **Saliva total estimulada con parafina:** para su realización se animará al paciente a realizar la masticación de una gragea de parafina de 1 g a 55 ciclos/minuto, durante 6 minutos. La saliva recolectada durante el primer minuto se desechará y se recogerá

saliva estimulada durante 5 minutos en un tubo, dejando caer la saliva acumulada en un tubo de plástico cada 30 segundos. Restando el peso del tubo después y antes de la toma, y suponiendo que 1 gramo de saliva equivale a 1 mL, obtendremos el volumen y calcularemos la tasa de flujo de saliva estimulada.

- **Procesamiento de muestras de saliva:** las muestras de saliva recogidas se conservarán en un tubo Eppendorf estéril (1-1,5 ml) y congeladas a -20°C hasta su posterior procesado en el laboratorio. Tras la descongelación de las muestras de saliva se realizará una centrifugación a 3500 rpm. durante 5 minutos en una centrífuga refrigerada estéril para separar el sobrenadante de los restos celulares. El sobrenadante se extrae de la muestra y se reservará.
- **Determinaciones bioquímicas en sangre periférica:** en la visita clínica se extraerán muestras de sangre periférica para la determinación de IgE total, IgE específica a neuroalergenos (Phadiatop), y eosinófilos.
- **Determinación de la capacidad de buffer de la saliva:** La capacidad buffer de la saliva será determinada mediante un kit colorimétrico semicuantitativo comercializado consistente en tiras reactivas que se ponen en contacto con la saliva (CRT buffer® IvoclarVivadent AG. Schaan/Liechtenstein). Es un kit especialmente diseñado para una rápida determinación de la capacidad protectora de la saliva de forma clínica.
- **Determinación de las mucinas salivales:** Las muestras de saliva recogidas se conservarán en un tubo eppendorf estéril (1-1,5 ml) y

congeladas a -20°C hasta su posterior procesado en el laboratorio. Tras la descongelación de las muestras de saliva se realizará una centrifugación a 3500 rpm. durante 5 minutos en una centrífuga refrigerada estéril para separar el sobrenadante de los restos celulares. El sobrenadante se extrae de la muestra y se reservará. La determinación se realizará mediante ELISA (ELISA Kit E01M0358, Blue Gene Biotech Co., Ltd, Shanghai, China).

- **Determinación de la capacidad antioxidante de la saliva:** para la determinación de la capacidad antioxidante de la saliva se utilizará un método colorimétrico, expresando la capacidad antioxidante de la saliva como mmol/L de Trolox, un análogo soluble de la vitamina E (Kit CS0790 [SIGMA Aldrich, St. Louis, MO, USA]).
- **Determinación de los marcadores de daño celular en saliva:** los marcadores de daño celular utilizados son la Lipooxigenasa (LPO), que será evaluada mediante un método de fluorescencia (TBARS, *thiobarbituric acid reactive substances assay*) y la 8-OHdG (8-hydroxideoxiguanosina) mediante un kit ELISA (*'Highly Sensitive 8-OHdG Check'* from the Japan Institute for the Control of Aging [JaICA], Nikken SEIL Co. Ltd, Fukuroi, Shizuoka, Japan).

4. Análisis estadístico:

Se ha realizado estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello se han estudiado las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según siguen o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ($n < 50$)) se han resumido mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y

rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

La comparación de las variables cuantitativas según los grupos de estudio, se ha llevado a cabo mediante la ANOVA para muestras independientes o H de Kruskal Wallis (según sigan o no distribución normal). Igualmente, se han realizado pruebas posthoc en el caso de la Anova y la o U-Mann-Whitney con la corrección de bonferroni, en el otro caso.

El nivel de significación estadística, ha quedado establecido en $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 20.0.

5. Cálculo del tamaño muestral:

El objetivo del estudio es comparar si existen diferencias en la presencia de patología oral en los dos grupos de sujetos: grupo control, formado por pacientes sin asma bronquial y grupo de estudio, formado por pacientes con asma bronquial que precisan del empleo de CI de forma habitual.

Las variables de respuesta para medir la presencia de patología oral que nos interesan, fundamentalmente, son la puntuación en un cuestionario de Xerostomia (Xerostomia inventory). En este caso el test ofrece puntuaciones discretas lejos de la distribución normal. Además no hay información detallada de cómo se distribuye este cuestionario en las poblaciones de interés para nuestro estudio. Por ello, al no poder disponer de esos datos, se ha calculado el tamaño muestra exigiendo una medida del efecto específica d de Cohen. La medida del efecto de la d de Cohen es la diferencia entre la medida de tendencia central más pequeña en las tres muestras y la más grande dividida

por una medida como la desviación típica y se va a considerar de ella un valor de 0.5 que es una medida del efecto considerada moderada.

Con estas consideraciones, para detectar un tamaño del efecto $d=0,5$ con una probabilidad (potencia) del 90%, y aceptando un nivel de error alfa del 5%, se precisa un tamaño de muestra de 49 individuos en cada uno de los grupos propuestos, lo que hace un total de 98 pacientes.

6. Aspectos éticos de la investigación.

El proyecto fue presentado al Comité de Ética e Investigación Clínica de la Facultad de Medicina de Granada, y en él se observaron los principios de la Declaración de Helsinki para proyectos de investigación con seres humanos. Todos los participantes fueron informados de la naturaleza del estudio y sus objetivos y otorgaron su participación en el mismo mediante firma del consentimiento informado.

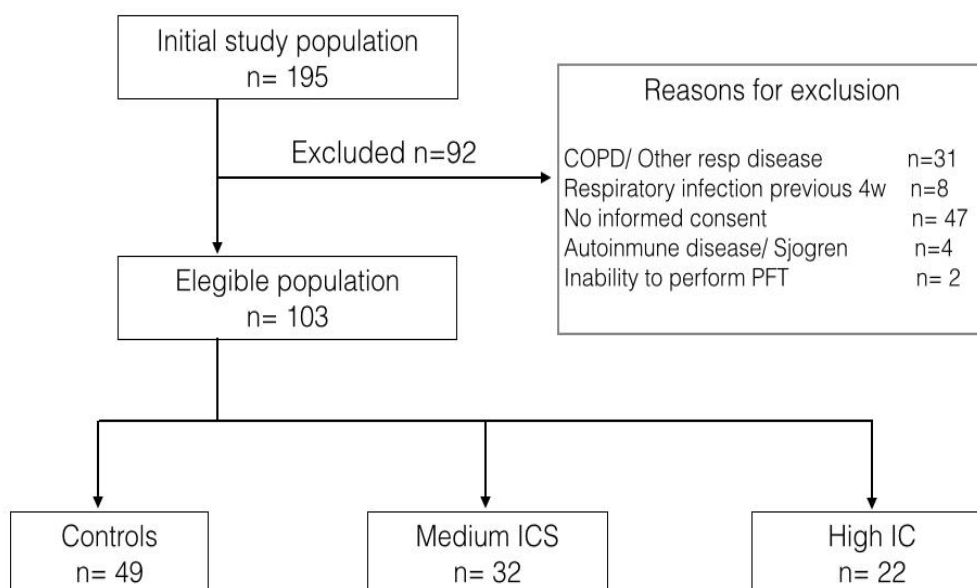
Durante el estudio no se recogieron datos personales de los pacientes como participantes del estudio que permitan identificar al sujeto. Los datos obtenidos se mantuvieron bajo estricta confidencialidad (Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal) y sólo el investigador principal del proyecto tuvo acceso a ellos.

Las muestras biológicas relacionadas con el estudio así como los CRD estaban numeradas con un código para garantizar la confidencialidad de la muestra y los datos. Durante el periodo de estudio, los CRD se guardaron bajo llave, que tenía exclusivamente el investigador principal y tras su transcripción a la base de datos, fueron destruidos. En la base de datos no existía ningún dato que pudiera identificar a los pacientes.

RESULTADOS

Participaron en el estudio inicialmente 195 sujetos, de los que se excluyeron 92, para conseguir finalmente una muestra de 103 sujetos, tal como viene explicado en la figura 15. De los 92 excluidos del estudio, los motivos fueron principalmente la negativa a participar en el mismo y firmar el consentimiento firmando (47 sujetos) y la presencia de otra enfermedad respiratoria (principalmente por enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (31 sujetos). En 8 sujetos, existía un antecedente de una infección del tracto respiratorio inferior en las 4 semanas previas a la visita de estudio. En 4 sujetos existían antecedentes de enfermedad autoinmune o de síndrome de Sjögren que podrían interferir en los resultados. Por último, en 2 sujetos existía una incapacidad para poder realizar una exploración funcional respiratoria.

Figura 15. Descripción de la muestra de estudio con los participantes del mismo y los motivos para su exclusión del mismo (tomado de Anexo 2).



a) Características de la población de estudio

La población de estudio estaba formada por 103 sujetos, 63 mujeres y 40 varones adultos, con una media de 60,8 años ($\pm 14,3$), 44 de ellos (37,6% del total) mayores de 65 años. La edad máxima de un participante del estudio fue de 89 años y la mínima de 27 años.

En cuanto a la presencia de hábitos tóxicos, 8 sujetos eran fumadores activos (6,8% del total), 34 eran exfumadores (29,1% del total). El consumo medio de tabaco expresado como años/paquete era de $8,3 \pm 12,9$ años - paq, con un consumo máximo de 50 años - paq. 11 de los participantes presentaban un enolismo activo (9,4% del total), con un consumo máximo de 40 g de etanol diarios y una media de $3,4 \pm 8,5$ g/d.

De los 103 sujetos incluidos en el estudio, 66 tenían un diagnóstico previo de asma bronquial (56,4% del total de la muestra) y 37 sujetos pertenecían al grupo de estudio de sanos sin enfermedad respiratoria. De los 66 pacientes con asma bronquial, 14 no recibían tratamiento habitual con corticoides inhalados y 52 utilizaban con regularidad corticoides inhalados.

Las características antropométricas de los participantes mostraban una población mayoritariamente obesa, con un IMC de $31,3 \pm 5,5$ kg/m², con un mínimo de 21,2 y un máximo de 45,6. 57 sujetos presentaban un IMC > 30 kg/m², siendo considerados consecuentemente como sujetos obesos .

b) Características de los grupos de estudio

Tal como se ha expuesto previamente, de los 103 sujetos incluidos en el estudio 66 pacientes presentaban un diagnóstico de asma bronquial y 37 se

incluyeron en el grupo de estudio de controles sanos. Las características de los dos grupos de estudio se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los grupos de estudio

		Grupo de estudio							
		Control (n= 37)				Asma bronquial (n= 66)			
		Media	DE	n	%	Media	DE	n	%
Edad		60,62	12,11			61,02	15,60		
Sexo*	Mujer			17	45,9%			46	69,7%
	Hombre			20	54,1%			20	30,3%
BMI		33,26	5,24			30,35	5,45		
Tabaquismo	Activo			3	8,1%			5	7,6%
	Exfumador			15	40,5%			19	28,8%
	Nunca fumador			19	51,4%			42	63,6%
Consumo acumulado (años - paq)		11,32	14,92			6,68	11,45		
Alcohol	Enolismo activo			6	16,2%			5	7,6%
	Exenolismo			3	8,1%			3	4,5%
RGE	No			29	78,4%			58	87,9%
	Si			8	21,6%			8	12,1%
DM tipo 2	No			35	94,6%			55	83,3%
	Si			2	5,4%			11	16,7%
ICC	No			28	75,7%			58	87,9%
	Si			9	24,3%			8	12,1%
Depresión	No			28	75,7%			55	83,3%
	Si			9	24,3%			11	16,7%
Osteoporosis	No			33	89,2%			57	86,4%
	Si			4	10,8%			9	13,6%

RGE: reflujo gastroesofágico. DM tipo 2: diabetes Mellitus tipo 2. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. * $p=0,018$ (prueba de χ^2).

Tal como se aprecia en la tabla, las poblaciones de estudio eran similares en cuanto a edad media, hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) y presencia de

enfermedades previas que podrían ser responsables de diferencias en la aparición de patología bucodental. Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en las proporciones de mujeres incluidas entre los grupos, siendo el grupo de asma bronquial el que contaba con una mayor proporción de mujeres (69,7% vs 45,9%).

c) Características de los pacientes con Asma bronquial que se asocian a una mayor frecuencia de xerostomía y disminución del flujo salival.

Para la evaluación de este objetivo realizamos un análisis de conglomerados jerárquico (clusters) intentando definir grupos con características clínicas y de la saliva similares. Se incluyeron en el estudio los 66 pacientes con asma bronquial, con una edad media de 60 años (69% mujeres). El asma se encontraba no controlado en el 34% y la puntuación del cuestionario ACT $17,73 \pm 4,41$ puntos. Un 84% de los pacientes presentaba xerostomía y un 30% hiposialia.

La Figura 16 muestra el dendograma de la muestra y su agrupación en clusters.

Los resultados de este análisis se presentan en la tabla 2. Los pacientes con xerostomía presentaban un peor control del asma y un mayor número de exacerbaciones moderadas y graves.

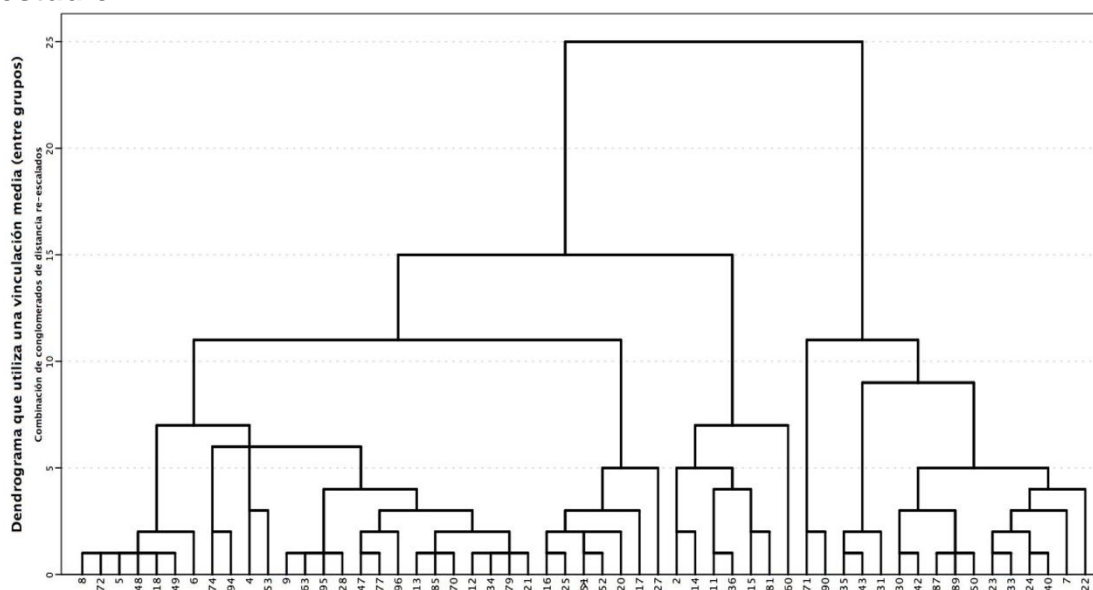
El análisis de clusters con las características de la bioquímica salival y la xerostomía identificó tres grupos de pacientes: un primero (n=10) caracterizado por asma de larga data con baja función pulmonar y tratado con LAMA, en el que se encontraban elevados los parámetros de daño oxidativo de la mucosa

(8OdGH y LPO), un segundo grupo (n=14) caracterizado por el uso de diuréticos y CI a dosis bajas así como reducciones de la MUC5B y niveles intermedios de daño oxidativo, y un tercer grupo (n=29) caracterizado por el empleo de dosis medias de CI, disminución de las proteínas salivares y normalización de los parámetros de daño oxidativo. En todos ellos se puede apreciar una elevada prevalencia de xerostomía medida por el cuestionario XI (superior al 50% en todos los grupos).

Tabla 2.- Análisis de los pacientes con asma bronquial y sus agrupación según características de la saliva y funcionalismo salivar.

	Cluster 3 (n= 10)	Cluster 2 (n=14)	Cluster 1 (n= 29)	p valor
Edad	62,5 ± 14,67	72,21 ± 8,69	55,93 ±15,35	0,003
Sexo (V/M)	3/7	2/12	9/20	0,486
IMC, kg/m²	30,21 ±7,14	33,73 ±4,51	28,8 ±4,54	0,017
Comorbilidades asociadas				
DM, n (%)	3 (30,0%)	5 (35,7%)	2 (6,9%)	0,047
Tratamientos habituales				
Diuréticos, n (%)	2 (20,0%)	14 (100%)	0 (0%)	<0,001
LAMA, n (%)	8 (80,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Características del asma				
Tiempo de evolución	17,73 ± 12,45	2,96 ± 7,88	4,2 ± 4,98	<0,001
FEV1postBD, % teórico	75,79 ± 21,50	102,03 ± 23,03	94,8 8 ±17,26	0,007
FeNO, ppb	19,04 ± 15,60	27,91 ± 18,88	45,64 ± 46,83	0,401
Dosis media CI	930,00 ± 520,79	235,38 ± 213,57	583,45 ± 370,83	<0,001
Ex moderadas- graves/año previo	2,40 ± 1,71	0,57 ± 0,94	1,07 ± 0,10	0,002
Características de la saliva				
Flujo salival basal, mL/min	0,18 ± 0,06	0,26 ± 0,21	0,32 ± 0,22	0,147
Xersotomía, n (%)	8 (80,0%)	7 (50,0%)	20 (69,0%)	0,275
Puntuación cuestionario XI	29,40 ± 7,90	23,07 ± 7,19	25,9 ± 9,00	0,198
Bioquímica salival				
Proteínas salivares, mg/mL	1,80 ± 0,88	1,87 ± 0,85	0,94 ± 0,47	<0,001
MUC5B, ng/mL	1,40 ± 1,08	1,76 ± 1,62	2,42 ± 2,12	0,259
8OdGH, ng/mL	2,41 ± 2,24	1,97 ± 2,17	1,05 ± 0,73	0,037
LPO, μM MDA	3,66 ± 3,59	2,1 ± 1,58	0,76 ± 0,68	<0,001
Capacidad antioxidante, mmol TROLOX	0,60 ± 0,24	0,45 ± 0,23	0,37 ± 0,27	0,056

Figura 16.- Dendrograma de los clusters de pacientes incluidos en el estudio



Como conclusión de este apartado, podemos decir que las características de los pacientes con asma bronquial que se asocian a la xerostomía son diferentes y probablemente hagan referencia a distintos mecanismos de producción de la misma. En un grupo de pacientes con asma bronquial, LA XEROSTOMÍA se asocia de forma clara con un perfil de paciente con asma bronquial grave persistente, de largo tiempo de evolución, en el que se pueden observar alteraciones en la bioquímica salivar (principalmente en la concentración de proteínas salivares y en los marcadores de daño celular- 8OdGH y LPO), y que además estaría mediada en parte por el efecto de la medicación inhalada (tanto CI como LAMA). Otro grupo de pacientes con asma bronquial presentan xerostomía, que tiene más relación con enfermedades comórbidas y factores asociados como el tratamiento antihipertensivo, en los que el asma bronquial es una enfermedad leve y la necesidad de CI es menor. Por último, un tercer grupo estaría formado por pacientes que también perciben en un porcentaje elevado la existencia de sequedad bucal, con un asma

bronquial persistente que precisa de CI a dosis medias-altas, y que muestra menores alteraciones bioquímicas salivares.

d) Diferencias en la determinación del flujo salival en reposo y estimulada.

Cuando se comparan los datos de los pacientes con asma bronquial frente a los de los controles, sin asma bronquial, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con asma bronquial frente a los controles sanos en términos de flujo saliva basal o estimulado así como en la puntuación del cuestionario XI. En este caso aparecen diferencias no significativas que mostraban una tendencia a menor flujo salival así como una peor puntuación del cuestionario XI. En 4 pacientes no se pudo recoger muestra basal y en 4 muestra estimulada. La tabla 3 muestra los valores medios entre las dos poblaciones de estudio.

Tabla 3. Diferencias en el flujo salival basal y estimulado y en la puntuación del cuestionario XI entre asmáticos y controles sanos.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	p valor
Flujo basal mL/min	No Asma	35	,31472381	,196056856	,033139657	0,447
	Asma	64	,28405729	,208351424	,026043928	
Puntuación total XI	No Asma	37	22,3514	8,30066	1,36462	0,116
	Asma	66	25,0909	8,45936	1,04128	
Flujo estimulada mL/min	No Asma	37	1,14000000	,909054026	,149447561	0,130
	Asma	62	,89091935	,701301490	,089065378	

En cuanto a las diferencias entre los pacientes que tomaban corticoides inhalados, la tabla 4 muestra las diferencias entre los pacientes que tomaban

corticoides inhalados frente a aquellos que no los tomaban. Los pacientes que recibían tratamiento con CI mostraban unas peores puntuaciones del cuestionario XI frente a aquellos que no los tomaban (Tabla 4), con diferencias estadísticamente significativas. Al igual que entre los grupos de asma y controles (Tabla 3), no apreciamos diferencias estadísticamente significativas en el flujo salival basal y estimulado.

Tabla 4.- Diferencias en el flujo salival basal, estimulado y puntuación del cuestionario XI entre los pacientes que recibían tratamiento con CI frente a aquellos que no recibían tratamiento con CI

		N	Media	Desviación típica	Error típico	p valor
Flujo basal mL/min	No	43	,31668992	,209670470	,031974447	0,378
	Si	55	,27976970	,200583746	,027046707	
Puntuación total XI	No	46	21,5435	7,72789	1,13942	0,006
	Si	56	26,1071	8,59319	1,14831	
Flujo estimulada mL/min	No	45	1,02920000	1,05273480	,156932439	0,554
	Si	53	,93362264	,476228461	,065415010	

Estas tendencias se apreciaban de igual forma al comparar sujetos que recibían tratamiento con CI a dosis medias altas frente a aquellos que o bien no recibían tratamiento con CI o bien lo hacían con dosis bajas de CI.

- e) Diferencias en la presentación de xerostomía en pacientes asmáticos en tratamiento corticoideo inhalado frente a controles sanos mediante el uso del cuestionario “Xerostomia Inventory”.**

Cuando se estudian las puntuaciones del cuestionario XI y la prevalencia de xerostomía, definida como una puntuación en dicho cuestionario superior a 14 puntos entre los participantes del estudio dividiéndolos según el tratamiento con CI, no se encuentran diferencias en la prevalencia de xerostomía ni en la prevalencia de hiposialia (definida como un flujo salival en reposo inferior a 0,16 mL/min), tal como se puede apreciar en la tabla 5 (p=0,128 y 0,400, respectivamente)

Tabla 5.- Diferencias en la prevalencia de hiposialia (definida como un flujo salival basal menor de 0,16 mL/min) y xerostomía (definida como una puntuación del cuestionario XI mayor de 14 puntos) entre los pacientes tratados con CI frente a aquellos que no recibían tratamiento con CI

		Corticoides inhalados			
		No		Si	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Hipoxialia	No	33	76,7%	38	69,1%
	Si	10	23,3%	17	30,9%
Xerostomia	No	10	21,7%	6	10,7%
	Si	36	78,3%	50	89,3%

Cuando se valora el porcentaje de participantes que presentaban hiposialia o xerostomía clasificándolos entre aquellos que recibían tratamiento con dosis medias-altas de CI frente a aquellos que recibían tratamiento con dosis bajas o no recibían tratamiento con CI tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p= 0,084 y 0,222, respectivamente), tal como se aprecia en la tabla 6.

Tabla 6.- Diferencias en la prevalencia de hiposialia (definida como un flujo salival basal menor de 0,16 mL/min) y xerostomía (definida como una puntuación del cuestionario XI mayor de 14 puntos) entre los pacientes tratados con dosis medias/altas de CI frente a aquellos sin CI o con dosis bajas.

		No CI o dosis baja VS dosis media o alta			
		Dosis baja/no CI		Dosis media/ alta CI	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Hiposialia	No	38	80,9%	34	65,4%
	Si	9	19,1%	18	34,6%
Xerostomia	No	10	20,0%	6	11,3%
	Si	40	80,0%	47	88,7%

f) Diferencias en la salud bucodental de los pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados (CI) respecto a controles sanos mediante la aplicación de índices clínicos para la valoración de la salud bucal y periodontal.

Al analizar los dos índices clínicos más frecuentemente empleados para la valoración de la salud bucodental y periodontal (índices CAOD y CPTIN) no se encuentran diferencias entre los grupos de estudio (pacientes que reciben tratamiento con CI frente a aquellos que no reciben) en ninguno de estos índices ni en la presencia de caries, ausencias u obturaciones de forma separada, tal como se puede apreciar en la tabla 7.

Tabla 7.- Índices de salud bucodental y periodontal entre aquellos participantes que recibían tratamiento con CI frente a aquellos que no lo recibían

Estadísticos de grupo

	Corticoides inhalados	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p-valor
CAOD Total	No	46	14,67	9,419	1,389	0,922
	Si	55	14,85	9,023	1,217	
CAOD- Caries	No	46	1,80	2,428	,358	0,675
	Si	56	2,00	2,256	,302	
CAOD- Ausencias	No	46	10,39	11,364	1,675	0,775
	Si	56	9,77	10,605	1,417	
CAOD- Obturaciones	No	46	2,48	2,648	,390	0,248
	Si	55	3,24	3,697	,498	
CPTIN	No	46	1,59	1,166	,172	0,502
	Si	56	1,75	1,254	,168	

Si analizamos los sujetos del estudio según si recibían dosis medias- altas de CI o no, tampoco encontramos en esta situación diferencias estadísticamente significativas en estos índices, tal como muestra la tabla 8.

Tabla 8.- Diferencias en los índices de salud bucodental y periodontal entre los pacientes en tratamiento con dosis medias y altas de CI frente a aquellos que no reciben CI o reciben dosis bajas de CI

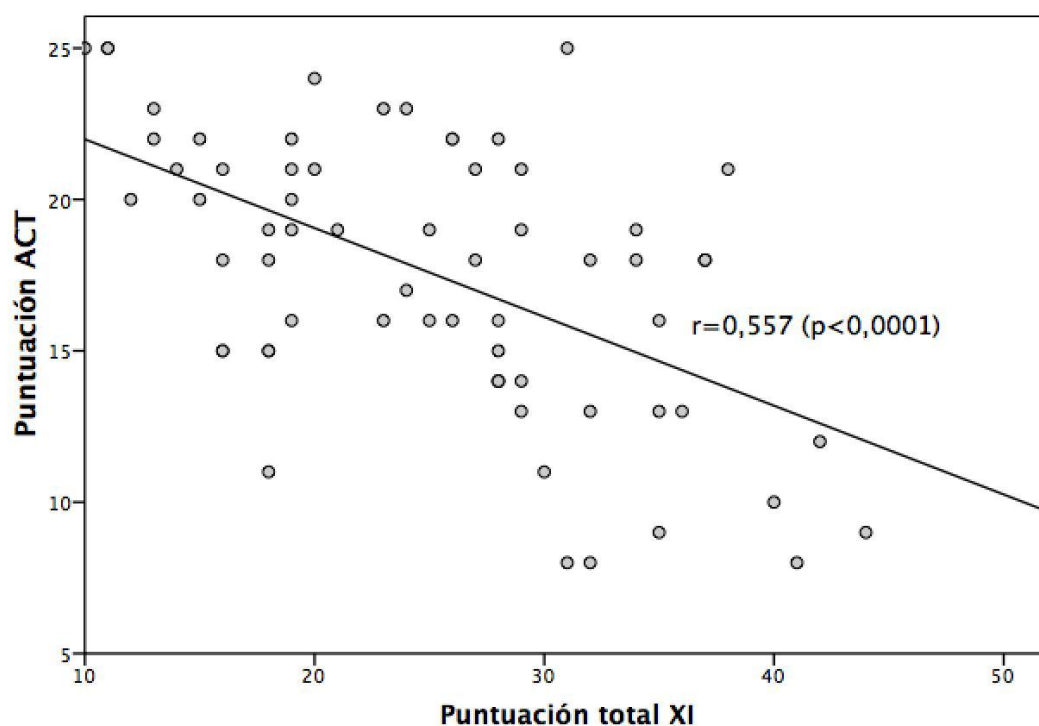
Estadísticos de grupo						
	Grupo de estudio	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p-valor
CAOD Total	Dosis baja/no CI	50	14,38	9,165	1,296	0,663
	Dosis media/ alta CI	52	15,17	9,139	1,267	
CAOD- Caries	Dosis baja/no CI	50	1,90	2,375	,336	0,957
	Dosis media/ alta CI	53	1,92	2,277	,313	
CAOD- Ausencias	Dosis baja/no CI	50	10,08	10,991	1,554	0,991
	Dosis media/ alta CI	53	10,06	10,823	1,487	
CAOD- Obturaciones	Dosis baja/no CI	50	2,40	2,563	,363	0,143
	Dosis media/ alta CI	52	3,35	3,767	,522	
CPITN	Dosis baja/no CI	50	1,68	1,168	,165	0,940
	Dosis media/ alta CI	53	1,70	1,265	,174	

g) Relación entre xerostomía percibida y control del asma bronquial.

Al analizar de manera separada los pacientes con asma bronquial, se aprecia una relación lineal entre la xerostomía percibida y evaluada mediante el cuestionario XI y el grado de control del asma medido por el cuestionario ACT, estadísticamente significativa, con una intensidad moderada ($r=0,557$, $p<0,0001$), de forma tal que a menor grado de control del asma mayor puntuación del cuestionario XI, tal como se muestra en la figura 17. Los resultados iniciales de este apartado están incluidos en la publicación que corresponde al Anexo 1.

De los 11 pacientes asmáticos que no presentaban xerostomía, 10 (90,9% del total) presentaban un asma bien o parcialmente controlado, mientras que de los 55 pacientes asmáticos que presentaban xerostomía, un 33,3% presentaban un asma mal controlado, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,103$).

Figura 17.- Relación entre las puntuaciones del cuestionario XI y del control del asma (ACT), modificado de Anexo 1

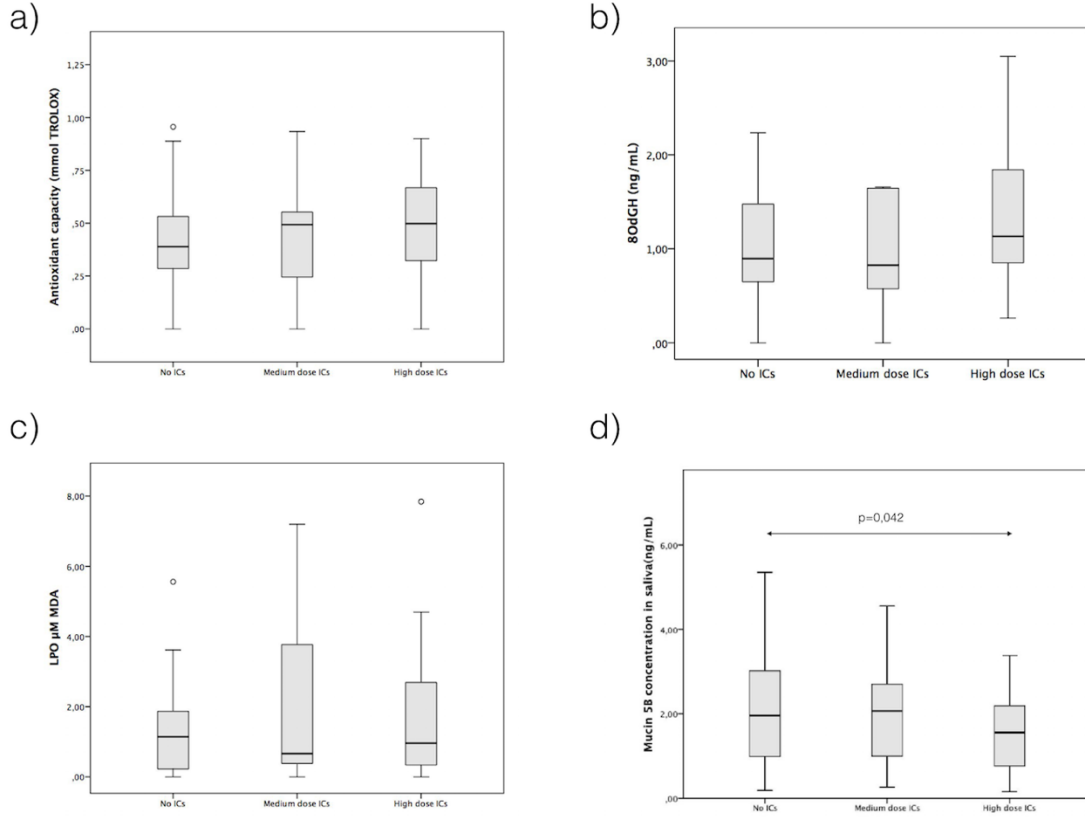


h) Diferencias en la expresión de mucinas salivares, en los parámetros de stress oxidativo celular y capacidad antioxidantes en pacientes con asma bronquial tratados con corticoides inhalados dependiendo de la dosis diaria de CI.

Al realizar el análisis bioquímico de las muestras salivares, se dividieron los pacientes en tres grupos: aquellos que recibían tratamiento con dosis altas de CI, aquellos que recibían tratamiento con dosis medias de CI y aquellos que o bien no recibían tratamiento con CI o bien lo hacían a dosis bajas de CI. Los resultados de este análisis dieron lugar a la publicación incluida en el anexo 2.

El análisis bioquímico de las muestras salivares de los participantes del estudio mostró diferencias estadísticamente significativas en la expresión de mucinas salivares en aquellos pacientes que recibían tratamiento con dosis altas de CI frente a los otros grupos de estudio, tal como se muestra en la figura 18. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros de la bioquímica salival (marcadores de stress oxidativo, capacidad antioxidante de la saliva, proteínas totales salivares) entre los grupos de estudio.

Figura 18.- Diferencias en la bioquímica salivar de los participantes del estudio atendiendo a la dosis diaria de CI. a) Capacidad antioxidante salivar (medida como mmol TROLOX). b) Niveles de stress oxidativo medido mediante 8OdGH. c) Niveles de daño celular medido como LPO. d) Concentración de MUC5B entre los grupos de estudio (de Anexo 2)



5. DISCUSION

El análisis de los datos y los resultados expuestos de este trabajo nos permiten extraer información válida y de interés para el clínico que atiende a pacientes con asma bronquial en su día a día. En primer lugar, es necesario destacar que la xerostomía es un síntoma clínico que aparece muy frecuentemente en la población de pacientes con asma bronquial, de forma muy similar a como aparece en la población general, y por tanto es un síntoma que frecuentemente pueden comentar los pacientes en una entrevista clínica estructurada. Por este motivo, tendríamos que incorporar a la entrevista clínica preguntas orientadas a valorar la xerostomía.

El segundo mensaje que cabe destacar es que la xerostomía, siendo un síntoma muy frecuentemente comunicado por los pacientes, probablemente no responda a una única causa, sino que se asocia a diferentes factores, algunos dependientes del propio asma bronquial, y otros que tienen relación con comorbilidades del mismo o incluso con tratamientos farmacológicos que reciben los pacientes, ya sea para el propio asma bronquial o para comorbilidades asociadas.

Reconociendo que la xerostomía es un síntoma que aparece muy frecuentemente en nuestro estudio, más interesante es conocer que este hecho se asocia con alteraciones bioquímicas de la saliva y con síntomas clínicos (PROs, de *patient reported outcomes*) importantes para el paciente, como el grado de control del asma, siendo éste un aspecto central en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales.

Nuestra población de estudio presenta algunas características que la hacen ser ligeramente diferentes a las que sería esperable encontrar al estudiar

pacientes con asma bronquial: está formada mayoritariamente por personas mayores (la media de edad tanto del grupo de pacientes con asma bronquial como el grupo control estaba formada por personas de más de 60 años de edad), en su mayoría mujeres, con medidas antropométricas sugerentes de obesidad o al menos sobrepeso, y con una importante comorbilidad asociada, principalmente derivada de las enfermedades cardiovasculares o metabólicas como la diabetes mellitus. Tal vez todos estos aspectos la hacen una muestra de pacientes diferente a la que cabría esperar de un estudio de asma bronquial, y ciertamente algunos de los resultados pueden no ser extrapolables a la población general de asma bronquial, pero describe también cuál es la atención habitual al asma bronquial y la tipología de pacientes que suelen ser atendidos en una consulta externa general de neumología. Los pacientes que son atendidos en este tipo de consultas suelen ser pacientes más complejos de evaluar, con peor control de sus síntomas, asma más grave e igualmente suelen tener más prevalencia de comorbilidades, las cuales pueden interferir en el control del asma bronquial. Por tanto, no debe sorprender que nuestra muestra tenga unas características parecidas a las de este tipo de población, y por ello, tal como se comentaba anteriormente, es necesario ser cautos a la hora de interpretar los resultados y extrapolar los mismos a la población general de pacientes con asma bronquial.

El primero de los resultados que llaman la atención del clínico es la elevada prevalencia de xerostomía entre los pacientes diagnosticados de asma bronquial, que en nuestra serie estaba por encima del 80%. Estos resultados pueden estar en relación con la edad media poblacional, ya que la xerostomía es un síntoma que aumenta en su presentación conforme se incrementa la edad, o

bien con el cuestionario empleado para la detección de la xerostomía (Xerostomia inventory). Este cuestionario se ha evaluado en la población general, y en población con determinadas enfermedades que se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar xerostomía (como son la radioterapia de cabeza y cuello o el síndrome de Sjögren)⁸⁰ pero hasta donde conocemos nunca ha sido aplicado en una muestra de pacientes con asma bronquial, por lo que desconocemos los puntos de corte óptimos para definir la presencia de xerostomía en esta población. No obstante, si tomamos como criterio de disfunción del aparato glandular salivar la existencia de hiposialia, definida como un flujo salival anormalmente disminuido, encontramos que una proporción de la muestra superior al 25% presentaba datos de la misma.

Tal vez el análisis más interesante de los presentados en este trabajo sea el que hace referencia al análisis de clusters de los pacientes estudiados con asma bronquial y las variables que agrupan a pacientes con características clínicas. De este análisis, expuesto previamente, cabe destacar que la xerostomía no es un síntoma que tenga un mecanismo de producción homogéneo, sino que en su aparición influyen diferentes mecanismos y vías patológicas que dan lugar al síntoma. En nuestro caso, hemos identificado tres grupos de pacientes con características similares bajo las que pudieran ser agrupados. El primer grupo está formado por pacientes con un asma bronquial de largo tiempo de evolución, tratado con dosis altas de corticoides inhalados de forma habitual así como fármacos antimuscarínicos, que además presenta una función pulmonar más alterada, en el que se aprecian alteraciones moleculares en la composición salival en el nivel de mucina 5B y unos mayores índices de daño oxidativo (medidos mediante los niveles de LPO y del 8-

OHdG). Este grupo representaba el 18% de los pacientes estudiados con asma bronquial.

El segundo grupo estudiado y que representaba más de la mitad de la muestra de estudio (54% del total de pacientes con asma bronquial evaluados), también expresaba una elevada prevalencia de xerostomía evaluada mediante el cuestionario XI (69% de este grupo) aunque era el que menos alteraciones en la bioquímica salivar manifestaba. De igual modo, era el grupo de pacientes con una edad menor y menos presencia de comorbilidades.

El tercer grupo de este análisis de clusters estaba integrado por los pacientes con asma bronquial de mayor edad, con un asma bronquial más leve y con menor necesidad de CI, en el que se apreciaban una mayor incidencia de comorbilidades, especialmente las relacionadas con el sistema cardiovascular, obesidad, diabetes mellitus y comorbilidad psiquiátrica. En nuestro caso, este era el grupo donde más se apreciaba el efecto del tratamiento con diuréticos y antidepresivos así como la presencia de diabetes mellitus. Por ello, no es de extrañar que fuera un grupo donde se apreciaba xerostomía de forma frecuente (más de la mitad de los pacientes de este grupo) y un grado de alteración de la bioquímica salivar intermedio entre los otros dos grupos.

Del análisis de estos grupos podemos extraer una información relevante para el clínico: la aparición de xerostomía tiene diferentes aspectos relacionados entre sí, y puede ser que en un paciente concreto intervengan simultáneamente diferentes factores, que van desde las propias características del asma bronquial (p.e.: un asma bronquial grave persistente de largo tiempo de evolución con necesidad de tratamiento a dosis altas de CI u otros fármacos como los LAMA), a las comorbilidades asociadas al asma o enfermedades

frecuentes de la población general (p.e.: el tratamiento antihipertensivo con un diurético puede justificar la existencia de xerostomía) .

La puntuación del cuestionario XI entre los pacientes que recibían tratamiento con CI frente a aquellos que no lo recibían fue significativamente mayor, reflejando una mayor intensidad de la sensación de xerostomía con el uso de CI, aunque la prevalencia de xerostomía o hiposialia no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio. De estos datos no podemos extraer una relación causa- efecto por el tipo de estudio utilizado, de naturaleza transversal, pero al menos sirve como hipótesis de trabajo para futuras investigaciones a la hora de dilucidar si los pacientes que toman tratamiento inhalado con CI desarrollan más frecuentemente xerostomía por el tratamiento, después de ajustar por variables de confusión. Aunque los porcentajes de pacientes que presentaban xerostomía o hiposialia no eran diferentes entre los grupos de estudio, sí que observamos una proporción numéricamente mayor de pacientes con xerostomía y/o hiposialia entre los que recibían tratamiento con CI, lo que apoya esta hipótesis, sentando las bases para futuros estudios. Del mismo modo, el hecho de que los pacientes que recibían tratamiento con dosis medias y altas de CI tuvieran una proporción numéricamente mayor de hiposialia y xerostomía también sugiere un efecto dosis respuesta. De todas formas, los resultados van en una línea similar, al apreciarse unas relaciones del mismo signo tanto con la xerostomía medida por el cuestionario XI como con la disminución del flujo salival.

Unos de los aspectos más polémicos acerca de los efectos de los medicamentos inhalados empleados de forma habitual para el tratamiento del asma bronquial y la salud bucodental es si el empleo de CI se asocia a un

mayor riesgo de desarrollo de caries o pérdida de piezas dentales. En nuestro estudio no hemos podido apreciar diferencias entre los grupos de pacientes que recibían tratamiento con CI frente a los que no lo recibían, aplicando dos índices comúnmente empleados en la valoración de la salud bucodental, como son el CPTIN y el CAOD, ni tampoco entre aquellos pacientes expuestos a dosis medias y altas de CI frente a aquellos expuestos a dosis bajas o no expuestos a CI. No sabemos si estos resultados están justificados por el tipo de población de estudio incluida en nuestro trabajo, con elevada prevalencia de enfermedades que pueden afectar de forma significativa a la salud bucodental como la diabetes mellitus, osteoporosis o el tabaquismo, o si bien la edad de la población de estudio lleva a que muchos de los pacientes evaluados tuvieran pérdidas dentales por este mismo motivo, o si realmente no hay un efecto farmacológico del CI sobre la encía de pacientes con asma bronquial a pesar de la evidencia publicada previamente. Aunque intentamos recoger el historial de exposición a CI en los pacientes que tenían un diagnóstico previo de asma bronquial, probablemente este historial no pueda ser definido exactamente debido a la baja adherencia al tratamiento inhalado que tienen habitualmente los pacientes con asma bronquial.

La relación entre el control del asma (medido por el cuestionario ACT, de *asthma control test*) y la puntuación del cuestionario XI es tal vez uno de los hallazgos más interesantes de nuestro trabajo, ya que esta relación no había sido previamente comunicada en ámbitos científicos. La conclusión de este análisis es que a mayor intensidad de la xerostomía es más frecuente que el paciente presente un asma peor controlado o más sintomático, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Desconocemos si este efecto es

motivado porque los pacientes con asma no controlado suelen recibir dosis más altas de CI, si los pacientes tienen peor control porque dejan de tomar la medicación inhalada debido a que les produce sensación de xerostomía o si la presencia de comorbilidades que se asocian a un peor control del asma pueden influir en este hallazgo. Para el médico clínico que atiende a pacientes con asma bronquial conocer que existe una relación entre xerostomía y control de la enfermedad asmática puede ser de gran utilidad, ya que puede ayudar a enfocar el estudio de los pacientes con mayor sensación de xerostomía e intentar utilizar alguna medida que pueda ayudar a disminución esta sensación en la cavidad oral. En perspectiva, el mensaje de que la xerostomía se asocia a un peor control sintomático del asma bronquial va en consonancia con lo anteriormente expuesto tal y como se ha comentado.

En lo referente a la asociación encontrada entre el tratamiento con corticoides inhalados y los niveles de MUC5B, los estudios bioquímicos realizados sobre la saliva de los sujetos de estudio muestran una disminución de las mucinas salivares (MUC5B) en aquellos pacientes que recibían tratamiento con dosis altas de CI, mostrando además en la gráfica una relación dosis respuesta. Estas mucinas son las responsables de la sensación de lubricación de la saliva, por lo que su disminución implica una asociación fisiológicamente posible entre el empleo de dosis altas de CI y la sensación de xerostomía. Como previamente se ha comentado, el diseño del estudio no permite realizar una afirmación categórica acerca del un mecanismo causal de la xerostomía en relación al tratamiento con CI, pero sugiere que su empleo podría llevar a una disminución de las MUC5B y por ello a un incremento de la incidencia de xerostomía.

El resto del análisis bioquímico de la composición salival no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tomaban dosis elevadas de CI frente a los que tomaban dosis medias de CI o dosis bajas o no recibían tratamiento con CI, ni en los parámetros de stress oxidativo (LPO y del 8-OHdG), ni en la concentración de proteínas totales en saliva ni en la capacidad antioxidante de la saliva. Estos resultados deben ser tomados con precaución, ya que desconocemos si es realmente un problema de tamaño muestral para valorar diferencias entre los grupos de estudio, o si realmente el efecto deletéreo que pudieran realizar los fármacos inhalados sobre la mucosa oral no está mediado por daño celular directo, y que sólo aparezcan alteraciones evidenciables en los casos más avanzados. En consonancia con estos hallazgos, los resultados del análisis de clusters sugieren que en algunos pacientes, especialmente aquellos con asma bronquial más grave o de más larga evolución, puede existir cierto grado de daño celular y stress oxidativo por el empleo de las diferentes medicaciones inhaladas. Este hallazgo, por sí solo, plantea interesantes retos de investigación, y abre el camino a nuevos estudios que exploren este aspecto.

Tal como se ha comentado previamente, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Una de ellas es el tipo de diseño del estudio, que impide establecer relaciones de causa efecto. Para poder demostrar una asociación real entre el empleo de medicación regalada y alteraciones de la salud bucodental habría que realizar un estudio prospectivo de larga duración donde se pudiera evaluar la dosis total de fármacos inhalados y la aparición de alteraciones bucodentales como pérdida de piezas dentales o xerostomía. Del mismo modo la población de estudio está formada principalmente por pacientes

de edad avanzada y con otro tipo de problemas comorbilidades. Sin embargo, si bien desde un punto de vista técnico, ase asume que estos aspectos pueden introducir un sesgo de selección evidente, pensamos que por otra parte aporta el valor de tratarse de un estudio “en condiciones reales”, y que la muestra representa la parte de población de pacientes asmáticos más graves que suelen ser atendidos en consultas externas de medicina especializada. En ese sentido, los resultados obtenidos sí representan a este segmento, y pueden ser aplicables a una población de estas características.

Otro de los aspectos que merece la pena mencionar es que en nuestro estudio contamos con una amplia representación de la población asmática que recibe tratamiento con dosis altas o medias de corticoides inhalados, no encontrando apenas pacientes que recibieron tratamiento con corticoides inhalado a dosis bajas, por lo que uno de los resultados pudiera estar sesgados por esta falta de población en este estrato.

Una de las mayores fortalezas de este estudio es el hecho de que ha sido llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, en el que se incluyen neumólogos clínicos, odontólogos y personal de laboratorio, así como personal de enfermería con experiencia en la atención a pacientes con asma bronquial. Este hecho ha permitido realizar un estudio muy extenso tanto desde el punto de vista clínico respiratorio, como desde el punto de vista de la salud bucodental, y compartir por ello puntos de vista y experiencias previas a la hora de decidir las variables principales de estudio. Esto se ha trasladado a un análisis pormenorizado de las características de los pacientes asmáticos, con uso de pruebas y cuestionarios específicos del asma bronquial, así como a una exploración e historia clínica detallada de salud bucodental, que ha permitido

poder relacionar variables del asma bronquial con las de la salud bucodental. Éste es un hecho que hasta la fecha no había sido llevado a la práctica por distintos grupos de investigación, que se centraban prácticamente en una sola de las áreas, no recogiendo información de calidad acerca de la otra. Alguno de los hallazgos comentados con anterioridad no habían sido descritos previamente por ningún otro grupo de investigación, debido principalmente a que había sido llevado a cabo por equipos relacionados con una única disciplina.

Ese trabajo de investigación ha dado lugar a la publicación los originales que se adjuntan en la memoria en esta tesis, con resultados que se han comunicado aquí, y que han permitido de igual manera el establecimiento de un grupo de investigación asociado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada con una producción científica estable también en el tiempo.

De igual manera esta tesis ha recibido una ayuda a la investigación por parte de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, por lo que este proyecto ha permitido también el desarrollo de una labor investigadora reconocida científicamente (Beca SEPAR 2011/255).

Esperamos que la difusión de estos resultados puedan servir para mejorar la atención a los pacientes que padece asma bronquial, así como prevenir o mejorar determinados aspectos de su enfermedad que actualmente no suelen estar contemplados en las guías de práctica clínica.

6. CONCLUSIONES

1. La principal conclusión de nuestro trabajo es que la xerostomía es un síntoma frecuente entre los pacientes con asma bronquial, y suele estar asociada a características del asma bronquial como son la evolución, gravedad y el grado de control del mismo. Los mecanismos que explican esta relación son variados, pero incluyen la presencia de comorbilidades o tratamientos farmacológicos para las mismas, la edad avanzada o determinados aspectos del asma bronquial como el tratamiento con fármacos inhalados.
2. Otro hallazgo de este trabajo es la elevada prevalencia de la xerostomía o sensación de sequedad bucal que aparece en pacientes con asma bronquial. Esta xerostomía se relaciona con el grado de control sintomático de la enfermedad respiratoria y con una disminución de los flujos salivares.
3. Hemos demostrado que en nuestro estudio existe una peor puntuación del cuestionario XI entre los pacientes con asma bronquial que recibían tratamiento con CI frente a aquellos pacientes que no tomaban CI. Estas diferencias sin embargo no han podido apreciarse para alteraciones en el flujo salival en reposo y estimulado entre los grupos de estudio así como para la prevalencia de xerostomía o de hiposialia.
4. Otro de los hallazgos de esta investigación es la demostración de que existe una asociación entre el empleo de dosis altas de corticoides inhalados y alteraciones en la concentración salival de las mucinas salivales, que pudieran justificar la aparición de la clínica de sequedad bucal tan frecuentemente comunicada por los pacientes del estudio.

5. No hemos encontrado relación entre el empleo de corticoides inhalados y otras alteraciones bioquímicas de la saliva como son las relacionadas con el stress oxidativo o el daño celular.
6. Con respecto a los índices de salud bucodental (CAOD, CPTIN) no hemos detectado diferencias entre los grupos de estudio ni agrupándolos por el uso del CI ni por la dosis media de CI (alta- media vs baja).
7. Aunque ninguno de estos hallazgos puede permitir establecer una relación de causa efecto entre el empleo de medicación inhalada y la aparición de alteraciones bucodentales, los resultados de este trabajo pueden servir como base para el diseño de nuevos estudios que intenten responder a estas cuestiones, o al menos pueden indicar algún mecanismo por el que se producen estas alteraciones.
8. Nuestro trabajo ha sido realizado por un equipo multidisciplinar que englobaba neumólogos clínicos, odontólogos, personal de laboratorio y personal de enfermería. Este hecho nos ha permitido poder desarrollar un grupo de investigación que ha dado lugar a frutos científicos en la publicación de varios originales así como comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Guía Española de Manejo del Asma (GEMA 4.0). Disponible en www.gemaasma.com (último acceso 01/Noviembre/2016)
- ¹ Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-Algar O, Sunyer J, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma y sibilancias en niños. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 514-21.
- ¹ Pereira A, Sánchez JL, Maldonado JA, Sánchez I, Gil FL, García D. Incidencia de asma en 2 etapas de la vida: niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 464-70.
- ¹ García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004; 59: 1301-7.
- ¹ Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009 Jun;64(6):476-83.
- ¹ The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014 (disponible en www.globalasthmareport.com) (último acceso 15 de Noviembre de 2016)
- ¹ To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012; 12: 204.
- ¹ Chawla J, Seear M, Zhang T, Smith A, Carleton B. Fifty years of pediatric asthma in developed countries: how reliable are the basic data sources? Pediatr Pulmonol. 2012;47(3):211-9.
- ¹ Platts-Mills TA. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. Ann Allergy 1994; 72:381.

¹ Lynch SV, Wood RA, Boushey H, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:593.

¹ Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:1037.

¹ Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1428.

¹ Modig L, Torén K, Janson C, et al. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009; 33:1261.

¹ Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370:336.

¹ Yeh JJ, Wang YC, Hsu WH, Kao CH. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1017.

¹ Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014; 349:g6979.

¹ Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136:1316.

¹ Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatr* 2013; 13:121.

¹ von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:358.

¹ 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: 659-66.

¹ Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthmatics with sputum eosinophilia. N Eng J Med 2009; 360: 985-93.

¹ Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbation of refractory eosinophilic asthma. N Eng J Med 2009; 360: 973-84.

¹Bratke K, Lommaatzsch M, Julius P, et al. Dendritic cell subsets in human bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen challenge. Thorax 2007; 62: 168-75.

¹Virchow JC Jr, Walker C, Hafner D, et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 960-8.

¹ Walker G, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC Jr. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 109-15

¹ Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ 2003; 327: 891

¹ Westergren-Thorsson G, Larsen K, Nihlberg K, Andersson-Sjöland A, Hallgren O, Marko-Varga G, et al. Pathological airway remodelling in inflammation. Clin Respir J. 2010; 4 Suppl 1:1-8.

¹ Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodelling in asthma. new insights. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 544-9.

¹ Pepe C, Foley S, Shannon J, et al. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 544-9.

- ¹ Paredi P, Barnes PJ. The airway vasculature: recent advances and clinical implications. *Thorax* 2009; 64: 444-50.
- ¹ Lommatzsch M, Virchow JC. The neural underpinnings of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 254-5.
- ¹ ATS/ ERS2005. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Recommendations for standardized procedures for the online and of line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912-30.
- ¹ Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irvin CJ, 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*. 2011; 184: 602–15.
- ¹ Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24: 19-26.
- ¹ Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 309-29.
- ¹ Perpiñá M, García F, Álvarez FJ, Cisneros C, Compte L, Entrenas LM, et al.; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the study of non specific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(10): 432-46.
- ¹ Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of air flow obstruction. *Thorax*. 1992; 47: 162-6.
- ¹ Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 544-8.

- ¹ Brouwer ML, Wijngaart LS, Hugen CA, Gerrits GP, Roukema J, Merkus PJ. Evaluation of monitoring strategies for childhood asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 5: 1-11.
- ¹ 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.* 2008; 32: 545-54.
- ¹ Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 836-44.
- ¹ Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100: 616-21.
- ¹ Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 59-65.
- ¹ Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernandez C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respir Res.* 2012; 13: 50.
- ¹ Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* 1999; 14: 32-8.
- ¹ Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 1171-83.
- ¹ Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22(4): 651-661.
- ¹ Pinedo C, Cisneros C. Evaluación de la psicomorbilidad en los pacientes ingresados por asma. *Re- vista Española de Asma.* Vol I; no 2. Marzo 2011.

- ¹ Pérez De Llano LA, González FC, Añón OC, Perea MP, Caruncho MV, Villar AB; Proyecto Camaron (Control del Asma Mediante el Análisis Regular del Óxido Nítrico). Relación entre comorbilidad y control del asma. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 508-13.
- ¹ Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report 1999. CMAJ. 1999; 161(11 Supl): S1-S12.
- ¹ Adams NP, Bestall JC, LassersonTJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (4): CD003135.
- ¹ Adams NP, Bestall JB, Malouf R, LassersonTJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005(1): CD002738.
- ¹ Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med. 2005; 352: 1519-28.
- ¹ Cserhádi E. The history of bronchial asthma from the ancient times till the Middle Ages. Acta Physiol Hung. 2004;91(3-4):243-61.
- ¹ Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. Br J Pharmacol 2011; 163:29.
- ¹ Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005; 353:1711.
- ¹ Clark AR. MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? J Endocrinol 2003; 178:5.
- ¹ Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:1.
- ¹ Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108:E48.

- ¹ Hakim F, Vilozni D, Adler A, et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest* 2007; 131:180.
- ¹ Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5- year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:315.
- ¹ Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD002314.
- ¹ Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116:360.
- ¹ Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:397.
- ¹ Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1405.
- ¹ Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007949.
- ¹ Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc.* 2002; 68(6): 340-5.
- ¹ Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health : a review. *Aust Dent J.* 2010;55:128-133.
- ¹ Laurikainen K, Kuusisto P. Comparison of the oral health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults: results of a pilot study. *Allergy* 1998;53:316-9.

- ¹Kankaala TM, Virtanen JI, Larmas MA. Timing of first fillings in the primary dentition and permanent first molars of asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1998;56:20-4.
- ¹ McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *J Am Orthod Dentofacial Orthop* 1999;116:545-51.
- ¹ ohansson I, Ericson T. Saliva composition and caries development during protein deficiency and beta-receptor stimulation or inhibition. *J Oral Pathol* 1987;16:145-9.
- ¹ Maguire A, Rugg-Gunn AJ, Butler TJ. Dental health of children taking antimicrobial and non-antimicrobial liquid oral medication long- term. *Caries Res* 1996;30:16-21.
- ¹ Perez-Vilar, J; Hill, RL (2004). «Mucin Family of Glycoproteins». *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz & Lane, EDs.) (Oxford: Academic Press/Elsevier) 2: 758-764.
- ¹ Tootla, R., K. J. Toumba, and M. S. Duggal. An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biology* 2004; 49: 275-283.
- ¹ Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-75.
- ¹Salzman GA, Pyszczynski DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone or in combination with Aerochamber. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:424-8.
- ¹ García-Río F, Calle M, Burgos F, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 388-401.
- ¹ Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184: 602-615.

⁸⁰ López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin.* 2015; 11: 387-94.

9. ANEXO 1. Publicación Journal of Oral Pathology and Medicine

Evidencias de Calidad

AUTORES: Alcázar Navarrete B; Gómez-Moreno G; Aguilar-Salvatierra A; Guardia J; Romero Palacios PJ.

Título: Xerostomia relates to the degree of asthma control.

Ref Revista: J Oral Pathol Med 2014; doi: 10.1111/jop.12228.

Full Journal Title: JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE.

JCR Abbrev. Title: J ORAL PATHOL MED.

Publisher: WILEY-BLACKWELL.

ISSN: 0904-2512.

Issues / Year: 10

Language: ENGLISH

Journal Country / Territory: DENMARK.

Subject Categories: DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE.

Impact Factor: 1.870

5-Year impact factor: 2.272

Inmediacy Index: 0.368

Cited Half Life: 8.7

Article Influence Score: 0.584

Category Name: DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE

Total Journals in Category: 83

Journal Rank in Category: 24

Quartile in Category: Q2

Proyectos de donde proviene:

Este trabajo forma parte de la Tesis Doctoral del Dr. Bernardino Alcázar Navarrete, de la que soy director, en el Programa de Doctorado de Excelencia "Medicina Clínica y Salud Pública", de la UGR.

2ª premio en la convocatoria de premios SEPAR-Novartis 2014

Proyecto financiado por una ayuda a la investigación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, en el periodo 2013-14. Dotada con 11.470 euros.

Resumen del artículo:

En el tratamiento del paciente asmático todas las guías clínicas recomiendan el empleo de corticoides inhalados (ICS) de forma continua, solos o asociados a agonistas β_2 adrenérgicos como medicación de fondo para controlar los síntomas de la enfermedad y disminuir las exacerbaciones. Las dosis altas de ICS y su empleo durante periodos prolongados de tiempo han estado estrechamente vinculadas con efectos adversos en la cavidad oral.

Hay pocos estudios que evalúen la relación entre la xerostomía y el uso de ICS. El principal objetivo de este estudio fue investigar la prevalencia de xerostomía en pacientes atendidos en una consulta de neumología y su relación con el asma bronquial y el uso de ICS. Para ello se recogen datos de función pulmonar, medicación concomitante, comorbilidades médicas, grado de xerostomía (mediante el *Test Xerostomia Inventory -XI-*), y el grado de control del asma (mediante el *Asthma Control Test -ACT-*). Se estudiaron 57 pacientes, 40 de ellos

asmáticos (70,2%) y un grupo control sin asma (17, 29,8%). La prevalencia de xerostomía fue del 87,7% (50 pacientes), sin diferencias entre los grupos de estudio o la dosis de ICS. En el grupo de asmáticos, los pacientes con asma no controlada tenían puntuaciones XI peores que aquellos con asma controlada total o parcialmente ($30,43 \pm 8,71$ vs. $24,92 \pm 8,08$; $p < 0,05$). La xerostomía -XI- se asoció significativamente con el ACT, con una correlación moderadamente fuerte ($r = 0,55$; $p = 0,005$) después de ajustar por la dosis diaria actual del ICS. Como conclusión más relevante podemos señalar que la xerostomía es un síntoma común en el medio ambulatorio, y que se aprecia una relación clínicamente significativa entre el grado de control del asma y la intensidad de la misma.

Xerostomia relates to the degree of asthma control

Bernardino Alcázar Navarrete^{1,2}, Gerardo Gómez-Moreno³, Antonio Aguilar-Salvatierra³, Javier Guardia³, Pedro José Romero Palacios²

¹Pneumology Department, AIG of Medicine, Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada, Spain; ²Department of Medicine, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain; ³Department of Pharmacological Research in Dentistry, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

Few studies have assessed the relationships between xerostomia and the use of inhaled corticosteroids (ICS). The main objective of this study was to investigate the prevalence of xerostomia in a respiratory outpatient clinic and its relationship with bronchial asthma and ICS use. A cross-sectional observational study of patients recruited in an outpatient setting divided them according to previous diagnoses of bronchial asthma. Data about pulmonary function, concomitant medication, medical comorbidities, Xerostomia Inventory test (XI test), and the degree of asthma control by ACT (asthma control test) were collected for each patient. A linear regression model was applied, using the XI score as dependent variable and the ACT score as independent variable. The 57 patients were divided into asthmatics (40 patients, 70.2%) and control group without asthma (17, 29.8%). The prevalence of xerostomia was 87.7% (50 patients), with no differences between the study groups or current dose of ICS. In the asthmatic group, patients with uncontrolled asthma had worse XI scores than those with partially or totally controlled asthma (30.43 ± 8.71 vs. 24.92 ± 8.08 ; $P < 0.05$). In a logistic regression model, the XI test was significantly associated to ACT scores with a moderately strong correlation ($r = 0.55$; $P = 0.005$) after adjusting for the current daily dose of ICS. Xerostomia is a common symptom in the ambulatory setting. There is a moderate relationship between the degree of asthma control and the severity of xerostomia.

J Oral Pathol Med (2014)

Keywords: asthma control test; health-related quality of life; xerostomia; xerostomia inventory

Introduction

Bronchial asthma is currently defined as a chronic inflammatory disease of the airways, whose pathogenesis involves

various cells and mediators of inflammation, conditioned in part by genetic factors. It causes bronchial hyper-responsiveness and variable airflow obstruction, which are wholly or partially reversible, either spontaneously or as a result of drug action (1).

The main goal of asthma treatment is to achieve and maintain control of the disease as soon as possible and prevent exacerbations and lung function decline and mortality, with the fewest side effects as possible (2). For patients with persistent symptoms, all national and international clinical guidelines recommend treatment with inhaled corticosteroids (ICS), alone or in association with β -2 adrenergic agonists, as background treatment to achieve symptomatic control and reduce exacerbations (3, 4). The use of ICS has been shown to decrease the number of inflammatory cells in the airway, reducing inflammatory cytokine production and bronchial hyper-responsiveness (5).

Higher doses and longer duration of inhaled treatments for bronchial asthma have been closely linked with several adverse effects on the oral tissues (6). The dose of inhaled drugs needed to achieve optimal control of the disease is actually very low, but larger doses must be inhaled because the major proportion of the inhaled drug is retained in the oral cavity and oropharynx, where it may interfere in the normal physiology of oral tissues.

Among topical side effects of the inhaled drugs for the treatment of bronchial asthma—especially ICS—one of the least studied is their effect on xerostomia (7). Dry mouth or xerostomia is defined as a general reduction in salivary output and is described by patients as difficulty speaking or swallowing, dysgeusia, generalized oral discomfort, sore mouth, a burning sensation, and poor retention of artificial dentures. On physical examination, it may manifest as generalized erythema of the oral mucosa and a lobulated appearance on the back of the tongue.

Xerostomia is a common symptom in the clinic, more intensely recognizable in the elderly (8), and is usually associated with the side effects of medications in common clinical use (antihypertensives, diuretics, antidepressants) or equally frequent comorbid diseases (i.e., gastroesophageal reflux). For patients with a subjective feeling of oral dryness, there are several tests for evaluating xerostomia, including the

Xerostomia Inventory (XI) questionnaire, which is the most widely used and validated by the medical population (9). Although several studies have linked the presence of xerostomia with the use of inhaled drugs (10, 11)—especially with the antimuscarinic drugs—most have suffered study design deficiencies, as they were conceived with other research objectives in mind (allowing confounding bias to occur) or because their study populations did not include both patients with bronchial asthma and a control group.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of xerostomia measured by the XI questionnaire in a group of patients with bronchial asthma treated in an ambulatory setting. Asthmatic patients were compared with a control group of patients without asthma.

Materials and methods

This observational, cross-sectional study, with control group, evaluated patients with bronchial asthma in an ambulatory setting to determine the prevalence of xerostomia and search for differences that could relate to ICS use, expressed as daily doses of beclomethasone equivalents.

Ethical issues

The project was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of the School of Medicine of Granada and followed principles laid down in the Declaration of Helsinki for research projects involving human subjects. All data collected followed regulations established by the Spanish Law on Data Protection 15/1999 of December 13th and Spanish Law 41/2002 of November 14th on patients' autonomy, rights, and obligations for information management and clinical documentation.

All participants were informed of the nature and objectives of the study and gave their consent to take part. Any personal data that might identify the subject were not collected; biological samples related to the study, and the case report forms (CRF) were numbered with a code to ensure confidentiality.

Study population

The study population consisted of adult patients treated on an outpatient basis, divided into a study group (patients with bronchial asthma according to published standards (1), whether following treatment with inhaled drugs or not) and a control group consisted of patients without

respiratory disease: unclarified dyspnea, studies of chronic cough, patients with suspected sleep apnea-hypopnea syndrome, assessment of radiological images, and patients treated on an outpatient basis without evidence of bronchial asthma.

Inclusion criteria were the following: ability to perform basic pulmonary function tests, clinical stability (defined as the lack of need for oral or parenteral corticosteroids for exacerbation of their underlying disease in the previous 4 weeks), and informed consent to take part.

Exclusion criteria were the following: refusal to undergo a basic dental examination and the presence of respiratory disease other than asthma, such as bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or idiopathic pulmonary fibrosis.

Study variables

The following data were collected from each patient: respiratory disease characteristics (respiratory disease history, years since diagnosis of bronchial asthma, baseline treatment, asthma severity based on published criteria (1), and the degree of asthma control), lung function tests (spirometry and bronchodilator test), asthma control test (ACT) (12), regular medication (daily dose of ICS expressed as beclomethasone equivalents, drug exposure time, mouthwash use after inhaled dose, concomitant drugs that could interfere such as antidepressants, antihypertensives, anticholinergics), and comorbidities (history of gastroesophageal reflux disease [GERD], diabetes mellitus).

All patients underwent assessment by the Xerostomia Inventory (XI) test, a questionnaire with eleven items with patient responses in the form of frequency adverbs: never (1), rarely (2), occasionally (3), relatively frequently (4), or very often (5). At the end of the test, the scores for each item are added together to obtain the XI score (Xerostomia Score), evaluating symptomatic impairment. The XI score ranges between 11 and 55 points, with values of <14 considered as normal (Table 1). Recent studies have shown that the XI test responds effectively to certain treatments as a change of six points or more, which represents a clinically significant outcome (minimal important difference, MID).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL,

Table 1 The Xerostomia Inventory 'XI'

Item	Complaint	Never	Hardly ever	Occasionally	Fairly often	Very often
1	I sip liquids to help swallow food	1	2	3	4	5
2	My mouth feels dry when eating a meal	1	2	3	4	5
3	I get up at night to drink.	1	2	3	4	5
4	My mouth feels dry	1	2	3	4	5
5	I have difficulty in eating dry foods	1	2	3	4	5
6	I suck sweets or cough lollies to relieve dry mouth	1	2	3	4	5
7	I have difficulties swallowing certain foods	1	2	3	4	5
8	The skin of my face feels dry	1	2	3	4	5
9	My eyes feel dry	1	2	3	4	5
10	My lips feel dry	1	2	3	4	5
11	The inside of my nose feels dry	1	2	3	4	5

USA). Descriptive statistics were generated for each study variable, using absolute and relative frequencies for qualitative variables. Quantitative variables were summarized by mean \pm SD (mean, standard deviation) and range (minimum and maximum) or P50 [P25-P75] (median, interquartile range), depending on whether normal distribution was observed or not (after application of the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk [if $n < 50$]), respectively.

The comparison of quantitative variables according to study groups was performed by ANOVA for independent samples or Kruskal–Wallis (depending on whether normal distribution was observed or not). When ANOVA identified normal distribution, *post hoc* tests were performed; Mann–Whitney *U*-test with Bonferroni correction was applied when a normal distribution was not identified. Linear regression analysis was performed to evaluate variables associated with xerostomia, taking the total XI score as the dependent variable, and those that showed significant differences or were plausible for being associated with xerostomia (as described in previous studies) as predictors. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The study included 57 patients, of which 40 (70.17% of total) had previously been diagnosed with asthma and 17 (control group) had not. Study population characteristics are summarized in Table 2. Comorbidities were common in both groups, the most frequent being hypertension, diabetes mellitus (17.5% of total sample), and GERD (17.5%). Similarly, XI scores showed a high presence of xerostomia

Table 2 Clinical characteristics of study and control group

	Control (n = 17)	Asthma (n = 40)	P
Age, years	60.76 \pm 11.44	60.87 \pm 14.54	0.978
Sex, male (%)	8 (47.1%)	10 (25.0%)	0.101
BMI, kg/m ²	34.19 \pm 5.21	30.51 \pm 5.77	0.028
Current smoker, %	1 (5.9%)	3 (7.5%)	0.835
IgE (kU/l)	176 \pm 147	419.9 \pm 81.8	0.003
Eosinophils (%)	2.66 \pm 2.11	4.07 \pm 2.85	0.028
Comorbidities			
DM, %	1 (5.9%)	9 (22.5%)	0.131
Hypertension, %	12 (70.6%)	18 (45.0%)	0.077
Osteoporosis, %	2 (11.8%)	6 (15.0%)	0.748
GERD, %	4 (23.5%)	2 (5.0%)	0.037
Depression, %	6 (35.3%)	6 (15.0%)	0.086
Pulmonary Function Tests			
FEV ₁ postBD, L	2.23 \pm 0.86	2.05 \pm 0.86	0.484
FEV ₁ postBD, % predicted	95.80 \pm 21.81	90.61 \pm 18.70	0.366
FVC postBD, L	2.72 \pm 1.03	2.69 \pm 1.00	0.940
FVCpostBD, % predicted	95.75 \pm 18.82	98.63 \pm 18.24	0.590
FEV ₁ /FVC post BD	82.81 \pm 8.34	75.39 \pm 8.66	0.004
Xerostomia Inventory			
Total Score	26.76 \pm 7.74	26.85 \pm 8.61	0.972
Xerostomia, %	16 (94.1%)	34 (85.0%)	0.337
Severe xerostomia ^a , %	12 (70.6%)	28 (70.0%)	0.965

BMI, body mass index; IgE, total immunoglobulin E values; DM, diabetes mellitus; GERD, gastroesophageal reflux disease; FEV₁ postBD, postbronchodilator FEV₁; FVC postBD, postbronchodilator FVC.

^aDefined as a score in XI test >20 points.

Bold values indicate statistical significance.

(87.7% of the total population, 94.1% in the control group, and 85.0% in the asthma group), with interquartile ranges above the cutoff value determining the presence of xerostomia.

When the study groups were compared (Table 2), differences were found in total immunoglobulin E values (IgE), peripheral blood eosinophils, and the proportion of patients receiving regular treatment with inhaled corticosteroids. No differences in XI scores were seen between asthmatics and control subjects, neither in mean XI scores or xerostomia prevalence using the cutoff of >14 points in the XI test nor were differences found between the two groups for even the highest values of the XI test (severe xerostomia, defined as XI scores >20).

Among patients with asthma, those with xerostomia were characterized by older age and a higher proportion of women, without statistically significant differences in bronchial asthma characteristics or the use of inhaled corticosteroids (Table 3).

Table 4 shows the characteristics of these patients according to asthma control defined by international guidelines. Significant differences were identified between uncontrolled asthma and partially/totally controlled asthma

Table 3 Characteristics of patients with bronchial asthma according to the presence of xerostomia

	No xerostomia (N = 6)	Xerostomia (n = 34)	P
Age, years	50.00 \pm 17.58	62.79 \pm 13.33	0.045
Sex, male (%)	4 (66.7%)	6 (17.6%)	0.011
BMI, kg/m ²	26.64 \pm 4.63	31.20 \pm 5.74	0.074
Current smoker, %	0 (0.0%)	3 (8.8%)	0.062
Comorbidities			
DM	1 (16.7%)	8 (23.5%)	0.711
Hypertension	2 (33.3%)	16 (47.1%)	0.533
Osteoporosis	0 (0.0%)	6 (17.6%)	0.264
GERD	0 (0.0%)	2 (5.9%)	0.542
Depression	0 (0.0%)	6 (17.6%)	0.264
Pulmonary Function Tests			
FEV ₁ postBD, % predicted	91.16 \pm 19.09	90.51 \pm 18.92	0.939
FVCpostBD, % predicted	94.71 \pm 17.66	99.33 \pm 18.51	0.575
FEV ₁ /FVC post BD	78.26 \pm 5.96	74.88 \pm 9.03	0.385
Asthma characteristics			
Evolution, years	2.28 \pm 2.98	5.93 \pm 9.14	0.343
Treatment			
ICS use, %	4 (66.7%)	29 (85.3%)	0.206
Mean ICS dose ^a	306.66 \pm 296.827	522.85 \pm 271.05	0.289
High doses of ICS, %	0 (0.0%)	8 (23.5%)	0.184
Total IgE, kU/l	178.92 \pm 192.99	462.53 \pm 1915.79	0.722
Asthma control			
ACT score	20.66 \pm 3.93	16.84 \pm 4.61	0.065
Uncontrolled, %	1 (16.7%)	13 (38.2%)	0.307
Exacerbations, previous year			
Moderate	0.50 \pm 0.83	1.29 \pm 1.14	0.113
Severe	0.00 \pm 0.00	0.05 \pm 0.23	0.554

BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; GERD, gastroesophageal reflux disease; FEV₁ postBD, postbronchodilator FEV₁; FVC postBD, postbronchodilator FVC; ICS, inhaled corticosteroids; IgE: immunoglobulin E.

^adefined as equivalents of beclomethasone.

Bold values indicate statistical significance.

Table 4 Clinical characteristics of asthmatic patients depending on asthma control based on GINA guidelines

	Partially controlled/controlled asthma (n = 26)	Uncontrolled asthma (n = 14)	P
Age, years	59.42 ± 16.11	63.57 ± 11.11	0.033
Sex, male (%)	6 (23.1%)	4 (28.6%)	0.702
BMI, kg/m ²	28.75 ± 5.51	33.80 ± 4.88	0.047
Current smoker, %	2 (7.7%)	1 (7.1%)	0.807
Comorbidities			
DM	6 (23.1%)	3 (21.4%)	0.905
Hypertension	12 (46.2%)	6 (42.9%)	0.842
Osteoporosis	4 (15.4%)	2 (14.3%)	0.926
GERD	1 (3.8%)	1 (7.1%)	0.648
Depression	2 (7.7%)	4 (28.6%)	0.078
Pulmonary Function Tests			
FEV ₁ postBD, L	2.21 ± 0.86	1.77 ± 0.83	0.024
FEV ₁ postBD, % predicted	96.67 ± 19.29	86.98 ± 17.74	0.114
FVC postBD, L	2.89 ± 0.98	2.34 ± 0.99	0.018
FVCpostBD, % predicted	107.84 ± 16.33	93.11 ± 17.33	0.011
FEV ₁ /FVC post BD	75.18 ± 9.30	75.51 ± 8.45	0.907
Asthma characteristics			
Evolution, years	5.07 ± 9.28	5.96 ± 7.40	0.281
ICS use,%	20 (76.9%)	13 (92.9%)	0.206
Mean ICS dose ^a	350.76 ± 234.96	522.85 ± 271.05	0.043
Total IgE, kU/l	564.73 ± 189.12	151.18 ± 164.65	0.452
Exacerbations, previous year			
Moderate	0.92 ± 1.16	1.64 ± 0.93	0.053
Severe	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.36	0.050
Xerostomia Inventory			
Total Score	24.92 ± 8.08	30.43 ± 8.71	0.049
Xerostomia, %	21 (80.8%)	13 (92.9%)	0.307
Severe xerostomia ^b , %	17 (65.4%)	11 (78.6%)	0.385

BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; GERD, gastroesophageal reflux disease; FEV₁ postBD, postbronchodilator FEV₁; FVC postBD, postbronchodilator FVC; ICS, inhaled corticosteroids; IgE, immunoglobulin E.

^adefined as equivalents of beclomethasone.

^bdefined as a score in XI test >20 points.

Bold values indicate statistical significance.

groups in older patients, higher body mass index (BMI), worse forced vital capacity (FVC), higher doses of inhaled corticosteroids, and worse XI test scores. Linear regression analysis, used to identify variables that were associated with overall XI scores in patients with bronchial asthma, showed a statistically significant relationship between the XI score and the asthma control test (ACT), with an inverse relationship (β coefficient -0.840 ; $P = 0.005$) and a trend toward statistical significance for the presence of previously diagnosed GERD (β coefficient 9.475 ; $P = 0.102$).

Figure 1 shows the relationship between the Xerostomia Inventory score and the ACT questionnaire, with a moderate linear correlation between the two variables ($r = 0.554$), which was statistically significant.

Discussion

The study showed that xerostomia was a frequent symptom in the outpatient respiratory clinic where it was conducted,

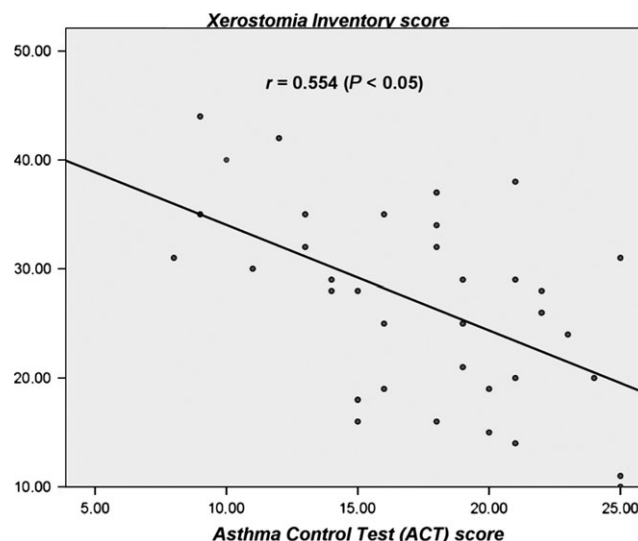


Figure 1 Linear relationship between the Xerostomia Inventory score and asthma control questionnaire score.

affecting more than 80% of the patients assessed, but with no apparent relationship with the use of ICS. However, a significant correlation was identified between the degree of xerostomia measured by the XI test and asthma control measured by ACT.

The study observed a higher prevalence of xerostomia in comparison with previously published research data (13), which has reported rates of around 20%. This difference may be due to the population of older patients in the present study, who presented frequent comorbidities and more medical treatment than the general population (14, 15).

No differences were observed in xerostomia rates between patients with bronchial asthma and control patients. Although the prevalence of xerostomia was higher in the control group, the difference was not statistically significant. In addition, no differences in XI scores were observed between those patients who were in regular treatment with ICS in comparison with those who were not.

A significant relationship was found between the XI and ACT scores, as well as a trend toward significance for the presence of gastroesophageal reflux (GERD). As far as the authors are aware, the relationship between ACT and XI has never been described before. The data describe a notable, inversely proportional correlation between ACT and XI, despite the inclusion of different analysis covariates that could cause confounding biases. This finding suggests the possibility of using this easy questionnaire in the clinic as a complementary method for detecting patients with poorly controlled asthma.

The study did not include an assessment of adherence to treatment, and a possible explanation for the inverse relationship between ACT and XI could be low adherence to inhaled treatment in patients with perceived xerostomia, associated with poorer asthma control. This is plausible, as inhaled treatment adherence in patients with bronchial asthma is known to be poor (16), and is associated with poor disease control. Similarly, the study did not measure exhaled nitric oxide (FeNO), which might also have identified poorly adherent patients (17).

Moreover, the presence of hidden GERD could be the cause of the relationship between the XI score and the ACT, reinforced by the trend to statistical significance in the regression model of self-reported GERD. The presence of gastroesophageal reflux has often been associated with poorly controlled asthma (18, 19), although treatment with proton pump inhibitors (PPIs) does not improve disease control (20). Similarly, there is a relationship between salivary secretion and the presence of gastroesophageal reflux (21), so another hypothesis arising from these findings is that patients with poorly controlled asthma could suffer paucisymptomatic GERD, ultimately responsible for the presence of xerostomia.

The data collected show some weaknesses, such as the small sample size, the older age of the patients, and the high prevalence of comorbidities. However, the sample was representative of the population attending the outpatient clinic and so draws attention to the importance to the pulmonologist of making enquiries about symptoms of xerostomia. Another weakness is the lack of data on salivary flow, although several studies have shown a good correlation between the subjective feeling of mouth dryness (xerostomia) and decreases in salivary flow (hyposialia).

The study's strengths were the selection of a population that reflected the usual characteristics of patients attending a respiratory clinic and assessed by pulmonologists, so that the results are representative of this patient group.

Conclusion

This study shows that:

- The prevalence of xerostomia was high in a group of asthmatic patients and that treatment with ICS had no apparent effect on it.
- There is a moderate relationship between the degree of asthma control and the severity of xerostomia.
- Information about a patient's xerostomia symptoms could be useful to the pulmonologist for identifying poorly controlled asthma.

References

1. Plaza V, Fernández M, Gómez F, et al. Spanish Guidelines for Asthma Management. *Arch Bronconeumol* 2009; **45**: 2–35.
2. Carr TF, Peters AT. Asthma: principles of treatment. *Allergy Asthma Proc* 2012; **33**: 39–43.
3. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **5**: CD002314.
4. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; **134**: 1192–9.
5. Anderson SD, Brannan JD. Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; **11**: 46–52.
6. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001; **56**: 944–8.
7. Godara N, Godara R, Khullar M. Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India* 2011; **28**: 272–5.
8. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent* 2000; **60**: 12–20.
9. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health* 1999; **16**: 12–7.
10. Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, et al. Relationship between salivary flow rates and Candida counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; **93**: 149–54.
11. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; **19**: 217–24.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 59–65.
13. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J* 2011; **56**: 290–5.
14. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, et al. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic Acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. *Depress Anxiety* 2013; **30**: 137–42.
15. Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, et al. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; **18**: e49–55.
16. Sumino K, Cabana MD. Medication adherence in asthma patients. *Curr Opin Pulm Med* 2013; **19**: 49–53.
17. Mcnicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 1102–8.
18. Emilsson OI, Bengtsson A, Franklin KA, et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J* 2013; **41**: 1347–54.
19. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus* 2013; **26**: 794–8.
20. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; **307**: 373–81.
21. Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, et al. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent* 2008; **36**: 268–71.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

10. ANEXO 2.- Publicación Clinical Drug Investigation

Evidencias de Calidad

AUTORES: Alcázar Navarrete Bernardino, Romero Palacios Pedro José,; Aguilar-Salvatierra A, Guardia Javier; Gómez-Moreno Gerardo

Título: Effect of inhaled Corticosteroids on Salival Composition: A Cross Sectional Study in Patients with Bronchial Asthma.

Ref Revista: **Clin Drug Investig 2015, 35: 569-574:** DOI 10.1007/s40261-015-0313-7

Full Journal Title: CLINICAL OF DRUG INVESTIGATION

JCR Abbrev. Title: CLIN DRUG INVESTIG

Publisher: WILEY-BLACKWELL.

ISSN: 1173-2563.

Issues / Year: 12

Language: ENGLISH

Journal Country / Territory: NEW ZEALAND.

Subject Categories: PHARMACOLOGY & PHARMACY - SCI.

Impact Factor: 1.806

5-Year impact factor: 1.607

Inmediacy Index: 0.609

Cited Half Life: 4.9

Article Influence Score: 0.450

Category Name: PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY

- **Total Journals in Category:** 226
- **Journal Rank in Category:** 160
- **Quartile in Category:** Q3

Proyectos de donde proviene:

Este trabajo forma parte de la Tesis Doctoral del Dr. Bernardino Alcázar Navarrete, de la que soy director, en el Programa de Doctorado de Excelencia "Medicina Clínica y Salud Pública", de la UGR.

Proyecto financiado por una ayuda a la investigación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, en el periodo 2013-14. Dotada con 11.470 euros.

Resumen del artículo:

El objetivo principal del trabajo consistía en estudiar los efectos del tratamiento con corticoides inhalados -CI- sobre la composición de la saliva en pacientes asmáticos.

Para ello se realizó un estudio trasversal en pacientes asmáticos adultos que acudían a una consulta ambulatoria de Neumología. Los sujetos se clasificaron en dos grupos: controles y pacientes con asma bronquial que recibían CI),

A cada participantes se le realizó una historia clínica dirigida que incluía con las características del a enfermedad, y se registraron las dosis de CI. A todos ellos se les tomó una muestra de saliva, que se procesó para la determinación de mucina 5B (MUC5B), lipoxigenasa (LPO), capacidad antioxidante total y niveles de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG).

Resultados: Se estudiaron un total de 103 pacientes (49 controles y 54 pacientes que recibían tratamiento regularmente con CI. No se observaron diferencias en cuanto a comorbilidades o hábito tabáquico entre ambos grupos.

Los pacientes tratados con altas dosis de IC mostraron menores niveles de MUC5B salival en comparación con los tratados con dosis de CI media o no tratados con CI (1,60 frente a 2,20 frente a 2,53 ng / ml, $p = 0,042$).

Conclusión: En pacientes con asma, el tratamiento con altas dosis de CI se asocia con niveles reducidos de MUC5B salivar. Este hecho puede explicar algunos de los efectos de los CI sobre la salud bucal.

Effect of Inhaled Corticosteroids on Salival Composition: A Cross-Sectional Study in Patients with Bronchial Asthma

Bernardino Alcázar Navarrete^{1,2} · Pedro José Romero Palacios² · Antonio Aguilar-Salvatierra³ · Javier Guardia³ · Gerardo Gómez-Moreno³

Published online: 14 August 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract

Background To date, no evidence exists in the literature as to the effects of inhaled corticosteroids (ICs) on salivary composition in patients with bronchial asthma.

Objective The aim of this study was to assess the effect of ICs on salivary composition.

Methods Adult patients attending an outpatient respiratory clinic who were classified into two groups (controls and patients with bronchial asthma receiving ICs), were recruited in this cross-sectional study. For each participant, data of clinical records, baseline history of asthma, and regular IC dose were recorded. A sample of stimulated saliva was collected and processed for investigation of mucin 5B (MUC5B), lipoxygenase (LPO), total antioxidant capacity, and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels.

Results Overall, 103 patients (49 controls and 54 patients receiving regular treatment with ICs) were recruited. No differences in comorbidities or smoking habits were observed. Patients treated with high-doses of ICs showed lower levels of salivary MUC5B compared with those treated with medium IC doses or those not treated with ICs (1.60 vs. 2.20 vs. 2.53 ng/mL; $p = 0.042$).

Conclusion In patients with asthma, treatment with high-doses of ICs is associated with reduced levels of salivary MUC5B. This effect can explain some of the effects of ICs on oral health.

Key Points

High-doses of inhaled corticosteroids (ICs) have a deleterious effect on the oral mucosa.

High-doses of ICs reduce mucin 5B in saliva.

Higher antioxidant capacity may be associated with higher IC dose.

1 Introduction

Bronchial asthma is defined as a chronic inflammatory disease of the respiratory system [1, 2]. Diverse cells and mediators are involved in its pathology, partly conditioned by genetic factors, which cause bronchial hyperresponsiveness and varying airflow obstruction. This is partially or completely reversible, either spontaneously or as a result of medication [3].

When it comes to evaluation and management of asthma patients, all clinical guides recommend the continuous use of inhaled corticosteroids (ICs), alone or accompanied by β_2 -adrenergic agonists, as a basic treatment for controlling the disease's symptoms and reducing aggravation [4, 5]. High-doses and prolonged use of ICs have been closely linked to adverse effects in the oral cavity [6], the explanation for which is based on the greater part of the inhaled

✉ Pedro José Romero Palacios
pjromero@ugr.es

Gerardo Gómez-Moreno
gerardogomezmoreno@gmail.com

¹ Pneumology Department, Hospital de Alta Resolución de Loja, Granada, Spain

² Department of Medicine, School of Medicine, University of Granada, Avda de Madrid 11, 18011 Granada, Spain

³ Department of Pharmacological Research in Dentistry, Special Care in Dentistry, School of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

drug remaining in the mouth and oropharynx, which can interfere in buccal physiology [7]. These disorders begin mainly with the appearance of xerostomia or subjective dry mouth sensation; however, the underlying physiopathological mechanism that triggers this sensation is not really understood. Saliva is a complex body fluid that contains a mixture of organic and inorganic molecules involved in functions that protect the mouth.

Mucins are high-molecular-weight glycoproteins secreted from sublingual, submandibular and minor salivary glands. Mucin 7 (MUC7) and mucin 5B (MUC5B) are the two major mucins in saliva. MUC5B is known as a high-molecular-weight, oligomeric mucin with a total molecular mass of 2–46,104 kDa. It is highly C-, N- and O-glycosylated, and 40–80 % of their sugar chains are O-linked oligosaccharides capped with sialic acids. These mucins in human saliva are potent lubricants and provide an effective barrier against desiccation. The larger salivary mucin MUC5B, present in (sero) mucous secretions, is thought to be related to the perception of dry mouth by retaining moisture in the mucosa. Among the salivary molecules, salivary mucins, particularly MUC5B, have a special relevance as a protective factor of oral mucosa integrity and subject comfort [8–10].

To date, no evidence exists in the literature as to the effects of ICs on salivary composition in patients with respiratory pathologies requiring IC use, particularly patients with bronchial asthma. The hypothesis of this study was that use of these drugs produces an alteration in the concentration of specific salivary proteins responsible for oral comfort due to their capacity to coat the oral mucosa, in particular MUC5B. Due to its molecular weight, this protein adheres to the oral tissues and protects their integrity. As well as evaluating changes to the cellular structure of salivary proteins, it was important to analyze the effect of the drug on internal cell structures, particularly nuclear damage. To do this, the study analyzed alterations that these drugs produce in terms of antioxidant capacity; this made it

necessary to determine the total antioxidant capacity and to monitor an exclusive marker of cell damage—8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), a marker of oxidative stress related to cellular DNA and mitochondrial damage [11]. The most important oxygen-free radical causing damage to basic biomolecules (proteins, membrane lipids, and DNA) is the hydroxyl radical (HO·), which attacks DNA strands when it is produced adjacent to cellular and mitochondrial DNA, causing the addition of DNA bases new radicals, which lead to the generation of a variety of oxidation products. Interaction of the hydroxyl radical with the nucleobases of the DNA strand, such as guanine, leads to the formation of C8-hydroxyguanine (8-OHGua) or its nucleoside form deoxyguanosine (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). Initially, the reaction of the HO· addition leads to the generation of radical adducts, then by one electron abstraction, the 8-OHdG is formed [11].

Lipoxygenase (LPO) metabolites such as leukotrienes and lipoxins are involved in signalling or inducing structural or metabolic changes in the cell. Furthermore, LPO can attack low-density lipoproteins directly, with major implications for the onset of atherosclerosis.

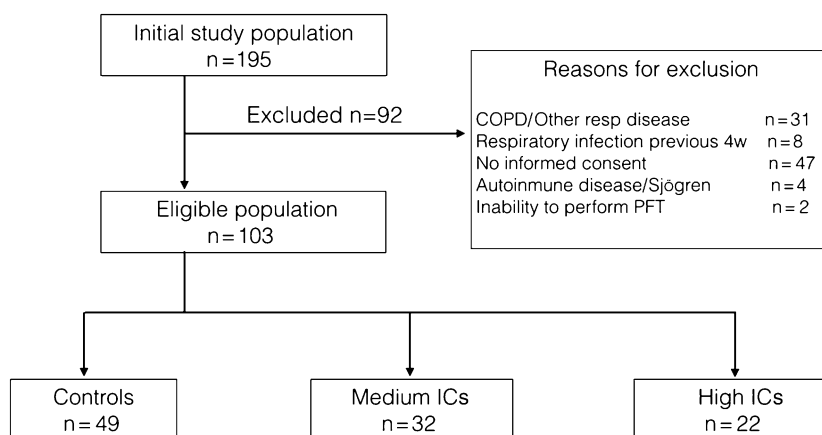
The aim of this study was to analyze the effect of ICs on salivary composition by determining MUC5B, cell damage, and total antioxidant capacity of saliva in a population of hospital outpatients with bronchial asthma.

2 Methods

2.1 Study Design

This research project took the form of an observational, transversal study, with a control group and patients with bronchial asthma receiving ICs over the age of 18 years who were consecutively attending a hospital pneumology clinic as outpatients (Hospital de Alta Resolución, Loja, Granada, Spain) (Fig. 1).

Fig. 1 Derivation of the study sample. *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *resp* respiratory, *PFT* pulmonary function test, *ICs* inhaled corticosteroids



2.2 Ethical Approval

The research protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the Faculty of Medicine and Dentistry of the University of Granada (Spain), and followed guidelines established by the Declaration of Helsinki for scientific research involving human subjects. Research data collection fulfilled current data protection legislation (Data Protection Law 15, 13 December 1999) and patient rights (Patient Autonomy, Rights, and Obligations in Clinical Information and Documentation Management Law 41, 14 November 2002).

2.3 Study Population

Patients were categorized according to previous treatment with ICs: those who had not received ICs, patients receiving medium-doses of ICs, and patients receiving high-doses of ICs, measured as doses equivalent to beclomethasone (medium-doses 500–1000 µg/day of beclomethasone; high-doses >1000 µg/day) [1, 2].

All participants were given full information about the study and its purpose, and gave their consent to take part by signing an informed consent form. Biological samples and data tables for each patient were coded to guarantee confidentiality. All subjects fulfilled the following inclusion criteria: aged over 18 years, willingness to take part expressed by providing informed consent, and able to undergo functional respiratory exploration and to provide saliva samples. Exclusion criteria included patients with some respiratory disease other than bronchial asthma, patients having presented with respiratory infection within the previous 4 weeks, or patients presenting any other condition that could affect salivary function (such as autoimmune diseases or radiotherapy to the head or neck).

2.4 Study Variables

Data were collected from each patient detailing pulmonary function, diseases and concomitant treatments, toxic habits (smoking and alcohol intake), as well as each patient's history of bronchial asthma, habitual IC dose, and accumulated dose. For each participant, nitric oxide in exhaled air (FeNO) and pulmonary function were measured as recommended by national and international guidelines [12, 13]. Saliva samples were taken between 8 and 9 a.m., on an empty stomach, with the patient sedentary and at rest, after saliva stimulation (chewing a 1 g paraffin tablet for 5 min, discarding the saliva obtained in the first minute). Patients were requested not to take any medication on the morning of the study and not to take any liquids after 3 a.m. the night before, or to clean their teeth. When the samples had been collected, they were immediately frozen at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

and stored for later processing. When the field work was completed, saliva samples were unfrozen and placed in sterile Eppendorf tubes; the samples were then centrifuged (Unicen21[®], Ortoalresa Ltd, Madrid, Spain) at 3500 rpm for 5 min, collecting the supernatant and discarding the cellular portion. For each saliva sample, MUC5B concentration, total antioxidant capacity, LPO, and 8-OHdG were evaluated. MUC5B samples were analyzed using an ELISA kit (ELISA Kit E01M0358, Blue Gene Biotech Co., Ltd, Shanghai, China). Antioxidant capacity was evaluated by a colorimetric method (measured in comparison with mmol/L of Trolox, a soluble analogue of vitamin E, using Kit CS0790 [SIGMA Aldrich, St. Louis, MO, USA]). LPO levels were evaluated by a fluorescence method (TBARS, thiobarbituric acid reactive substances assay) [14]. Lastly, 8-OHdG concentration was measured using an ELISA kit ('Highly Sensitive 8-OHdG Check' from the Japan Institute for the Control of Aging [JaICA], Nikken SEIL Co. Ltd, Fukuroi, Shizuoka, Japan).

2.5 Statistical Analysis

A descriptive analysis of the study variables was performed, using absolute and relative frequencies in the case of qualitative variables. According to whether or not they followed a normal distribution (applying the Kolmogorov–Smirnov test or the Shapiro–Wilk test [if $n < 50$]), quantitative variables were grouped by mean \pm standard deviation (SD) and range (minimum and maximum) or P50 [P25–P75] (median, interquartile range), respectively. Comparison of quantitative variables by study group was performed applying analysis of variance (ANOVA) for independent samples (divided by IC dose groups) or the Kruskal–Wallis H test (depending on whether or not they followed a normal distribution). Dicotomous variables were analyzed using the Chi-square test. Depending on ANOVA and/or Mann–Whitney *U* test results, post hoc tests were applied using Bonferroni correction. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 Results

The total study sample consisted of 103 patients, of whom 49 were control subjects not receiving ICs, 32 were asthmatic patients treated with medium-doses of ICs, and 22 were asthmatic patients treated with high-doses of ICs. Table 1 shows the study population characteristics, as well as the quantitative variables analyzed. As expected, comorbidities were common, with depression accounting for one-quarter of the cases. Normal lung function values

Table 1 Characteristics of the study population

Characteristic	Controls (<i>n</i> = 49)	Medium-dose ICs (<i>n</i> = 32)	High-dose ICs (<i>n</i> = 22)
Age (years)	61.43 ± 14.30	59.88 ± 14.61	61.09 ± 14.82
Sex (male/female)	24/25	9/23	7/15
BMI (kg/m ²)	32.23 ± 5.65	30.23 ± 4.47	31.20 ± 6.50
Smoking (%)	3 (6.1)	3 (9.4)	2 (9.1)
Accumulated smoking (packets/year)	9.82 ± 13.19	5.09 ± 9.93	9.82 ± 15.65
Asthma (%)	15 (30.6)	32 (100)	22 (100)
Comorbidities [<i>n</i> (%)]			
DM	4 (8.2)	5 (15.6)	4 (18.2)
Cardiac insufficiency	10 (20.4)	4 (12.5)	3 (13.6)
Depression	9 (18.4)	6 (18.8)	5 (22.7)
GERD	7 (14.3)	3 (9.4)	6 (27.3)
Osteoporosis	7 (14.3)	2 (6.2)	4 (18.2)
Pulmonary function			
FEV ₁ postBD (%)	98.32 ± 16.25	98.88 ± 20.48	81.31 ± 20.58
FVC postBD (%)	99.25 ± 14.47	102.15 ± 13.66	92.96 ± 22.56
FEV ₁ /FVC postBD	79.99 ± 7.18	77.64 ± 7.17	71.99 ± 10.65
FeNO (ppb)	29.53 ± 31.11	24.82 ± 11.62	27.47 ± 19.97

Quantitative variables are expressed as mean ± SD

BMI body mass index, *DM* diabetes mellitus, *GERD* gastroesophageal reflux disease, *FEV₁ postBD* forced expiratory volume in 1 s post-bronchodilator, *FVC postBD* forced vital capacity post-bronchodilator, *FeNO* nitric oxide in exhaled air, *SD* standard deviation, *ppb* parts per billion

were observed except for the high IC dose group. With regard to the biochemical evaluations of saliva samples, it was found that those subjects treated with high-doses of ICs showed lower levels of salivary MUC5B compared with control subjects, with a statistically significant difference ($p = 0.042$) (Table 2). The other biochemical parameters evaluated did not present statistically significant differences between patients treated with medium- or high-doses of ICs compared with control subjects (1.31 vs. 1.75 vs. 1.74 ng/mL for 8-OHdG in controls vs. medium-dose ICs vs. high-dose ICs, respectively [$p = 0.468$]; 1.61 vs. 2.06 vs. 2.29 μ M malondialdehyde for LPO [$p = 0.601$]). However, there was a tendency towards statistical significance for total antioxidant capacity in the high-dose IC group compared with the control group ($p = 0.093$). The graphs in Fig. 2 represent the different salivary biochemical parameters analyzed in relation to IC dose.

4 Discussion

The results of this study show that the use of ICs at high-doses is related to a significant reduction in salivary MUC5B levels; other biochemical saliva characteristics were also slightly affected, although these effects did not reach statistical significance. In relation to salivary biochemical parameters, the study focused on four markers

related to the physiopathological mechanisms relevant to oral mucosa damage: cellular DNA damage (8-OHdG, LPO, and total antioxidant capacity) and MUC5B production by the salivary glands as a protective factor of the mouth. MUC5B plays an important role in the many functions of saliva [15]. Changes in MUC5B concentration have been associated with the appearance of xerostomia in patients subjected to radiotherapy of the head and neck [16] and in patients with Sjögren's syndrome [17]. The present results concur with research previously published by our research team that related the presence of xerostomia to poor clinical management of asthma and high IC use [18].

In this study population, patients receiving medium or high IC doses showed numerically higher values corresponding to 8-OHdG levels. These data suggest the possibility of greater cell damage to the oral mucosa as a result of IC use. At the same time, these findings concurred with the values obtained for LPO and total oxidative capacity, which, although they did not reach statistical significance, were higher in patients treated with medium- or high-doses of ICs compared with untreated control subjects. As far as the authors are aware, to date these markers have not been evaluated in patients with bronchial asthma.

The reduction observed in MUC5B concentration deriving from IC use can cause the incidence of xerostomia, causing patient discomfort, and therefore could be a

Table 2 Levels of biochemical parameters in saliva samples

Biochemical parameter	Controls (<i>n</i> = 49)	Medium-dose ICs (<i>n</i> = 32)	High-dose ICs (<i>n</i> = 22)
Proteins (mg/mL)	1.24 ± 0.71	1.42 ± 0.86	1.45 ± 0.97
Mucin 5B (ng/mL)	2.53 ± 2.02	2.20 ± 2.15	1.60 ± 0.88 ^a
Antioxidant capacity (mmol Trolox)	0.39 ± 0.20	0.46 ± 0.30	0.50 ± 0.23
8-OHdG (ng/mL)	1.31 ± 1.45	1.75 ± 1.95	1.74 ± 1.96
LPO (μM MDA)	1.61 ± 2.24	2.06 ± 2.80	2.29 ± 3.65

Data are expressed as mean ± SD

8-OHdG 8-hydroxydeoxyguanosine, LPO lipoxygenase, SD standard deviation, ANOVA analysis of variance, MDA malondialdehyde

^a *p* = 0.042 (high-dose ICs vs. controls, ANOVA)

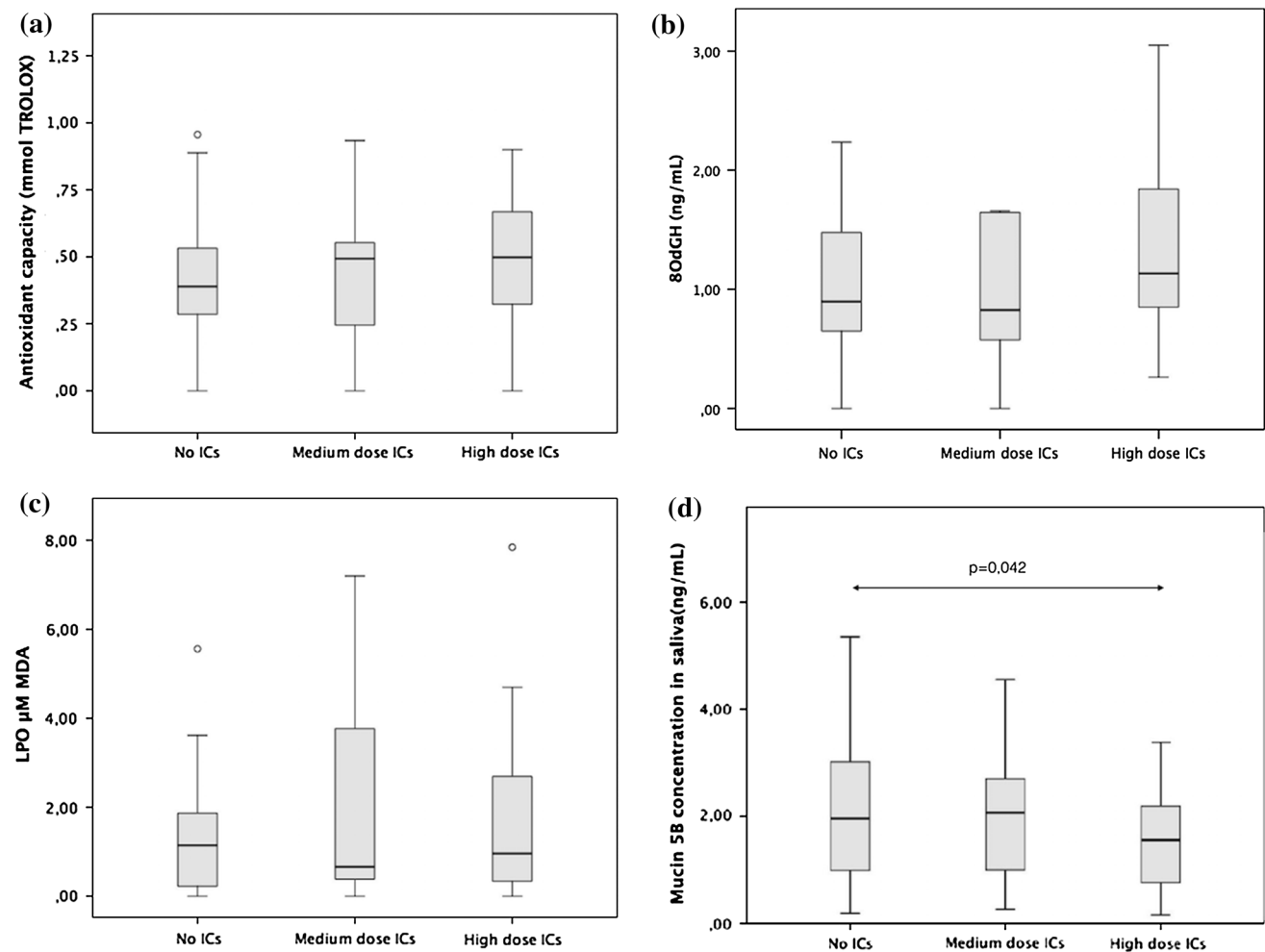


Fig. 2 Biochemical parameter levels in saliva in relation to IC dose: **a** antioxidant capacity of saliva (measured in units relative to mmol of Trolox); **b** 8-OHdG levels (ng/mL); **c** salivary LPO levels; **d** mucin 5B levels in saliva. Bars represent medians and interquartile

ranges, minimum and maximum values. ICs inhaled corticosteroids, 8-OHdG 8-hydroxydeoxyguanosine, LPO lipoxygenase, MDA malondialdehyde

factor that makes it difficult for patients to adhere to the IC treatment regimen. In addition, some local treatments can improve xerostomia, making it possible to lessen the effects of ICs on mouth health [19, 20]. On the basis of

these findings, it might be advisable to introduce questions relating to the state of the mouth into clinical examination and medical notes for patients with bronchial asthma. At the same time, long-term follow-up of patients using ICs at

high-doses, as well as periodic assessments of oral conditions, might be effective in preventing complications and ensuring correct adherence to the treatment regimen.

The strength of this study lies in the selection of an homogeneous and well-characterized study population, in which any patients with respiratory diseases other than bronchial asthma or systemic or local diseases were excluded, therefore avoiding bias. Also of note is the interdisciplinary character of the research team, which allowed a broad approach to this pathology. Although the study population was representative of the type of patient attending pneumology clinics, the presence of comorbidities could have affected the results. Another weakness of the study is that the cumulative dose was not able to ensure that the exact doses were measured correctly because of the nature of these data. Meanwhile, the proportion of patients receiving ICs in lower doses was not large, and therefore it was not possible to extract sufficient data to characterize this group adequately.

5 Conclusion

The data obtained in this study showed a deleterious effect of high-doses of ICs on the oral mucosa, expressed as a reduction of MUC5B in saliva. This fact could interfere in adherence to treatment by those patients with bronchial asthma, in addition to the discomfort and dry mouth sensation they suffer.

Acknowledgments The authors would like to thank Mrs. Huda Khaldy from the Immunoanalysis and Radiobiochemistry Unit, University of Granada, who made the determination of salivary compounds possible.

Compliance with Ethical Standards

Funding This study was funded by Fundación Respira 255|2012 and FIS Project PI10/00932 of the Spanish Ministry of Science and Innovation, Health Institute Carlos III, in the hallmark of Research Group CTS-654 'Investigación Farmacológica en Odontología' from Junta de Andalucía (Spain).

Conflict of interest Bernardino Alcázar Navarrete reports receiving personal fees from Novartis AG, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Almirall, and Astra-Zeneca, as well as grants and personal fees from Menarini, outside the submitted work. Pedro José Romero Palacios, Antonio Aguilar-Salvatierra, Javier Guardia, and Gerardo Gómez-Moreno have no conflicts of interest to disclose.

Ethical approval This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki 1964 and its amendments. The study protocol, patient information and informed consent form were reviewed and approved by the responsible Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Dentistry, University of Granada, Granada, Spain.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants in this study.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Available at: www.ginasthma.org. Accessed 12 May 2015.
2. Spanish guidelines for asthma management (GEMA). 2009. Available at: www.gemasma.com. Accessed 12 May 2015.
3. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ*. 2014;349:g5517.
4. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD002314.
5. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest*. 2008;134:1192.
6. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy*. 2001;56:944–8.
7. Godara N, Godara R, Khullar M. Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India*. 2011;28:272–5.
8. Pramanik R, Osailan SM, Challacombe SJ, Urquhart D, Proctor GB. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *Eur J Oral Sci*. 2010;118:245–53.
9. Zalewska A, Zwierz K, Zólkowski K, Gindzieński A. Structure and biosynthesis of human salivary mucins. *Acta Biochim Pol*. 2000;47:1067–79.
10. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins protect surfaces from colonization by cariogenic bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81:332–8.
11. Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res*. 1997;387:147–63.
12. García-Río F, Calle M, Burgos F, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388–401.
13. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–15.
14. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol*. 1998;108:101–6.
15. Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol*. 1982;11:1–17.
16. Dijkema T, Terhaard CH, Roesink JM, et al. MUC5B levels in submandibular gland saliva of patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: a pilot study. *Radiat Oncol*. 2012;7:91.
17. Caffery B, Heynen ML, Joyce E, Jones L, Ritter R, Senchyna M. MUC1 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis*. 2010;16:1720–7.
18. Alcázar-Navarrete B, Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, José Romero Palacios P. Xerostomia relates to the degree of asthma control. *J Oral Pathol Med*. 2015;44:273–7.
19. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, et al. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1 % malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2013;30:137–42.
20. Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, et al. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e49–55.