

# Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



**Manuel Alcántara Villar (coordinador)**



[www.unia.es](http://www.unia.es)



un  
i  
A

# **Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias**

**Manuel Alcántara Villar (Coordinador)**

**FINANCIA:**



**EDITA:**

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA.  
SERVICIO DE PUBLICACIONES  
Monasterio de Santa María de las Cuevas.  
Calle Américo Vespucio, 2.  
Isla de la Cartuja. 41092 Sevilla  
[www.unia.es](http://www.unia.es)

**COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:**

Universidad Internacional de Andalucía

**COPYRIGHT:** Los autores

**FECHA:** 2016

**ISBN:** 978-84-7993-317-3

**DEPÓSITO LEGAL:** SE-1641-2016

**MAQUETACIÓN Y DISEÑO:** Genieri Design





# Índice

Capítulo 1. Historia natural de las enfermedades alérgicas respiratorias: La marcha alérgica.....	11
Capítulo 2. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la rinitis alérgica .....	23
Capítulo 3. Diagnóstico clínico y funcional del paciente asmático....	45
Capítulo 4. Importancia del estudio alergológico en el paciente con rinitis y/o asma .....	61
Capítulo 5. Adecuación del tratamiento al paciente asmático: Tratamiento escalonado para alcanzar el control.....	73
Capítulo 6. ¿Qué hacer durante un ataque de asma?: Protocolos de actuación .....	97
Capítulo 7. Enfermedad Respiratoria exacerbada por aspirina .....	127
Capítulo 8. Enfermedad Respiratoria alérgica y comorbilidades digestivas .....	141
Capítulo 9. Importancia de la alergia a alimentos en pacientes con rinitis y asma .....	153
Capítulo 10. Síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos .....	171
Capítulo 11. ¿Qué piensan las Guías sobre el fenotipo ASMA-EPOC?. Distintos abordajes para un viejo problema .....	189

Capítulo 12. Asma Grave No Controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro .....	201
Capítulo 13. Conexión entre la rinitis alérgica y el asma bronquial: Una vía respiratoria, una enfermedad .....	217
Capítulo 14. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias .....	229
Capítulo 15. Objetivos, fármacos disponibles y seguimiento de la rinitis y asma alérgicas durante el embarazo.....	241
Capítulo 16. Asma en la edad pediátrica: Recomendaciones de las guías de práctica clínica .....	263
Sobre los autores .....	285





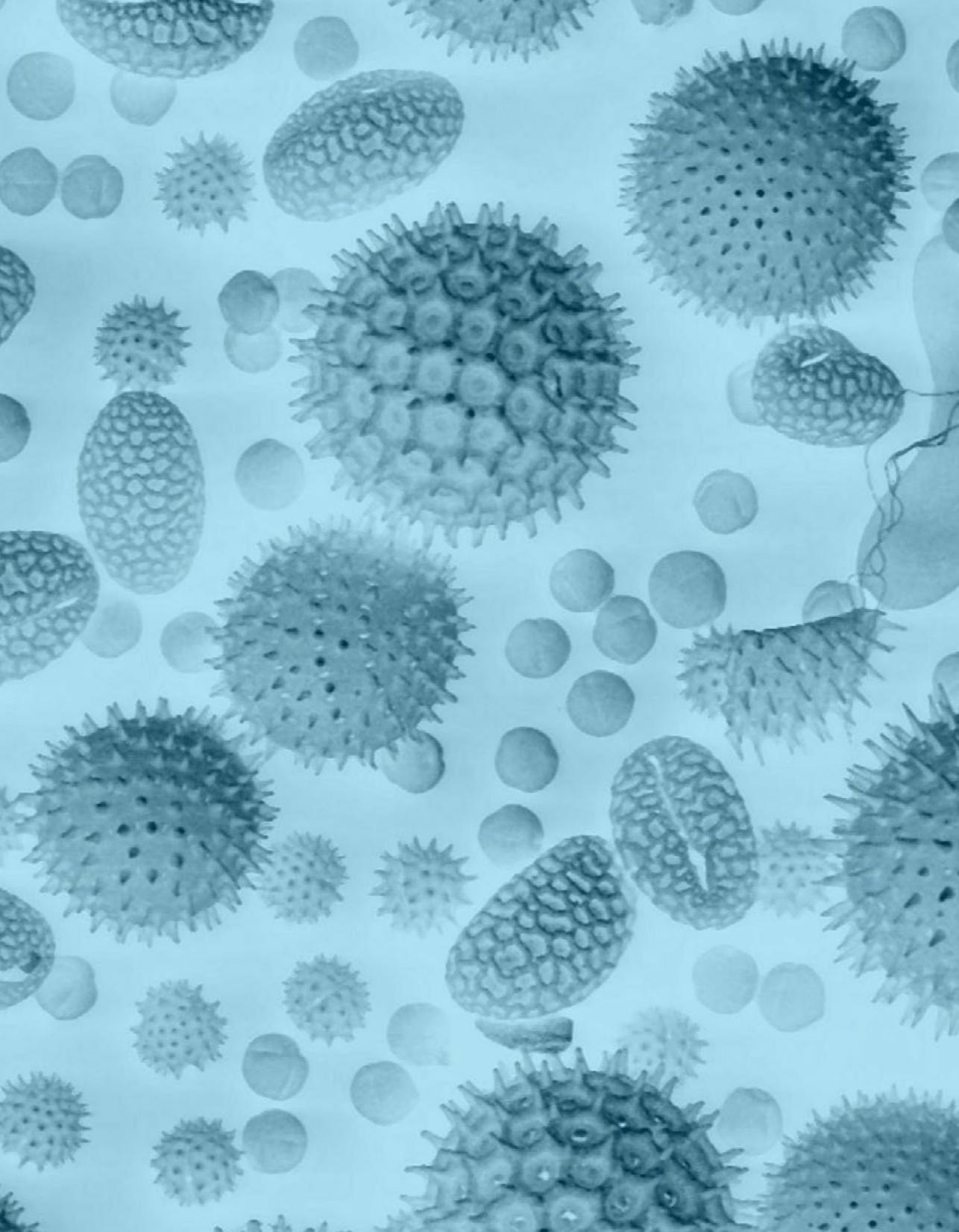


# Capítulo 1

## Historia natural de las enfermedades alérgicas respiratorias: La marcha alérgica

**Luis Palacios Colom**  
**Manuel Alcántara Villar**

Unidad de Alergología.  
Complejo Hospitalario Jaén



## 1. Introducción

Se denomina “marcha alérgica” al termino que trata de definir la historia natural de las enfermedades alérgicas. Esta historia sigue la secuencia de sensibilización, aparición de los síntomas, persistencia de éstos durante años o décadas y, ocasionalmente en el caso de algunas patologías, tendencia a la remisión con la edad. De la mano de este término de “marcha alérgica” encontramos el término de “atopia” que hace referencia a la predisposición a padecer enfermedades alérgicas en general y dermatitis atópica, rinitis y asma en particular, asociada a la producción de IgE específica frente a alérgenos. Es por esto que en la literatura encontraremos con mucha frecuencia el término de “marcha atópica” para referirse a estos dos conceptos de forma simultánea.

La mayoría de los autores coincide en aseverar que sería necesaria para la aparición de enfermedades alérgicas una compleja interacción entre genética y ambiente que regularían la aparición y manifestación de la sintomatología. La predisposición no sería entonces por si misma suficiente para el desarrollo de alergia en cualquiera de sus manifestaciones pues requiere la exposición o contacto con el alérgeno para lograr la sensibilización y la posterior producción de IgE específica. La susceptibilidad genética, la exposición alérgica, la disminución de la frecuencia de las enfermedades infecciosas en la infancia sumado a la occidentalización del tipo de vida (incluyendo cambios en la alimentación, la contaminación y el humo, especialmente el del tabaco) constituirían los factores de riesgo para el desarrollo de las enfermedades alérgicas, siendo estos dos últimos en los que en resumen se basa la Teoría de la higiene de la que hablaremos más adelante.

En el niño esta “marcha alérgica” a nivel clínico se caracteriza por el carácter cronológico de la aparición de síntomas: de forma teórica en los lactantes aparece inicialmente como alergia alimentaria, dermatitis atópica y luego con enfermedad respiratoria sibilante; en preescolares y escolares como rinitis alérgica y rinosinusitis que se acompaña con mucha frecuencia de conjuntivitis alérgica; en niños mayores como asma bronquial y otras enfermedades atópicas.

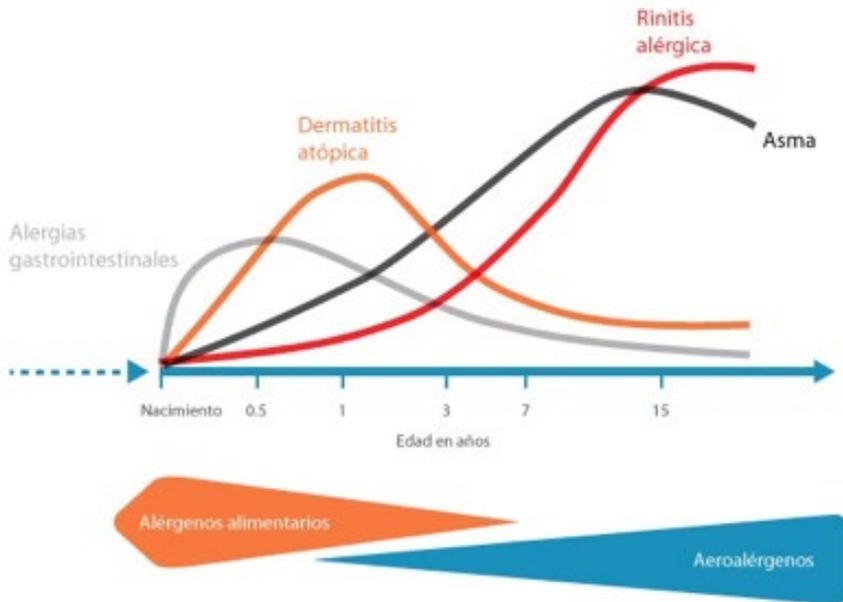


Imagen 1. Evolución natural de las enfermedades alérgicas.

## 2. Teoría de la higiene

Es conocido que durante la vida fetal existe un desequilibrio en la respuesta inmune a favor de la respuesta tipo Th 2, caracterizada por producción de citoquinas del tipo IL-4 e IL13, encargadas de motivar la producción de IgE por los linfocitos B y la IL-5 que interviene en la diferenciación final del eosinófilo. Además, existe una disminución de la producción de INF gama por parte de los Linfocitos Th1, lo que favorece el desequilibrio a favor de la respuesta Th2.

El desarrollo de la alergia no sólo parece estar relacionado con la capacidad de crear una respuesta específica frente a un alérgeno, sino más bien al hecho de que los LT fetales respondan a la exposición antigénica de forma diferente a los

niños que no desarrollarán alergia. Los factores que condicionarían que los LT desvíen su diferenciación hacia la línea Th2 en los hijos de madres atópicas no están definidos. Al parecer, la progesterona podría cumplir un importante papel como inductor de la secreción de IL-4 e IL-5.

En la medida que los niños se desarrollan, cambian su fenotipo Th2 hacia Th1, lo que se debe a la maduración de las células presentadoras de antígenos, las que producen IL12, potenciando la respuesta Th1. En esta maduración, juega un papel fundamental la estimulación por microorganismos; aquí es donde cobra importancia la Teoría de la Higiene, incluyendo no solo la disminución de la frecuencia de las enfermedades infecciosas en la infancia sino también en su conjunto la occidentalización del tipo de vida, dándole un peso regulador importantísimo en las etapas precoces de la vida a la flora intestinal, que es un potente estimulador de la respuesta inmune Th1; sin olvidar los cambios en la alimentación, de ahí la importancia de algunas publicaciones en los últimos años en cuanto al uso de probióticos en lactantes, en los que se postula que su uso precoz prevendría el desarrollo de atopia temprana. Por lo tanto, al evaluar a un niño que inicia síntomas de asma son importantes sus antecedentes clínicos de atopia y la demostración de sensibilización a alimentos y aeroalérgenos, lo que constituye un marcador de alto valor al evaluar los factores pronósticos y la posibilidad de persistencia de su asma bronquial.

### 3. Alergia alimentaria

Las manifestaciones de atopia más precoces en la vida del niño son según todos los autores secundarias a la alergia por alimentos, y aunque lo más frecuente cuando la alergia alimentaria aparece de forma tan temprana es su resolución, es en muchos casos el primer marcador de atopia en el niño, por lo que el clínico deberá prestar especial atención a la aparición de otras enfermedades alérgicas en estos casos.

Las diversas manifestaciones clínicas junto con la disparidad de criterios a la hora de establecer un diagnóstico correcto de alergia alimentaria hacen que la prevalencia de la alergia alimentaria sea realmente desconocida. Se estima que en el



Imagen 2. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

lactante y en la primera infancia fluctúa entre 0.3 y 7.5%. Se sabe que el 70% de las alergias alimentarias se manifiesta en los primeros años de vida y sólo un 10% después de los 8 años. En edad adulta, los datos que encontramos son, según series, aproximadamente del 25% cuando se trata de adultos atópicos que han presentado reacciones adversas inducidas por alimentos.

En la época de la lactancia es la alergia inducida por las proteínas de la leche de vaca la que ocupa el primer lugar; dado que es el alimento que el niño recibe en mayor cantidad. Posteriormente, con su introducción en la dieta, será la alergia a huevo la que aparecerá con más frecuencia. La evolución natural de estas dos alergias alimentarias es similar, evolucionando en la mayoría de los casos hacia la regresión espontánea. Así, por ejemplo, en el caso de la alergia a las proteínas de leche de vaca, lo habitual es que se tolere antes de los 2 años de vida; en

raras excepciones esta intolerancia se mantiene de por vida. En otros casos como en la alergia al pescado, frutos secos y algunas leguminosas (cacahuete) su regresión es mucho menos probable.

De forma preventiva las dietas de eliminación durante el embarazo no se recomiendan, pues pueden deteriorar el estado nutricional de la madre y del feto sin estar claramente demostrado que tengan un impacto importante en el desarrollo de enfermedad atópica.

#### 4. Dermatitis atópica

Durante el primer año, la dermatitis atópica (DA) puede ocurrir frecuentemente como manifestación inicial de alergia y puede estar precedida, asociada o seguida estrechamente por el desarrollo de alergia alimentaria. La edad de presentación suele ser precoz; 60% de los casos aparecen antes de los 12 meses de edad, y a los 5 años ya ha debutado el 83%. Es más frecuente en varones, lo que se invierte en la adolescencia, y más prevalente en las zonas urbanas.

El prurito es el síntoma fundamental de la DA y el eccema la lesión elemental, aunque no existe una lesión patognomónica de la enfermedad. Suele existir un polimorfismo lesional que incluye eritema, edema, pápulas, vesículas, costras, descamación y liquenificación de forma que es frecuente encontrar muchos tipos de lesiones, algunas secundarias al rascado.

El papel de los alimentos en la DA es controvertido. No parece existir una clara relación entre la presencia de DA con la sensibilización alimentaria. Los alimentos que con mayor frecuencia son positivos en pruebas cutáneas o en determinación de IgE específica son los frutos secos, leche de vaca y el huevo. No suele mejorar la dermatitis después de dietas de exclusión de alimentos supuestamente implicados. La sudoración excesiva es un desencadenante habitual de brotes de DA y los tejidos de lana, fibras sintéticas, algunos jabones y desinfectantes, pueden contribuir a la presentación de brotes agudos. Es frecuente encontrar en la piel con DA la colonización por *Stafilococos Aureus* (hasta en un 90% de las lesiones). El clima húmedo y templado es beneficioso, favoreciendo la humidificación de la piel mientras que el frío y la sequedad son perjudiciales. La

dermatitis suele mejorar en verano, habiendo fases de agudización en primavera y otoño. La dermatitis puede empeorar con el estrés y aparecen con frecuencia agudizaciones en niños en situaciones tales como la escolarización, el nacimiento de hermanos y los problemas familiares.

Las bases para el tratamiento de las DA son: mejorar la barrera cutánea, evitar la sequedad, controlar el prurito, evitar la colonización microbiana e inhibir la respuesta inflamatoria.

## 5. Rinitis alérgica y Asma

Es frecuente que pacientes que debutan tempranamente con dermatitis atópica desarrollen sintomatología respiratoria de etiología alérgica. Se desconoce la prevalencia real de la rinitis, pero algunos trabajos barajan cifras del 5-20% de la población general, si bien sólo un 2-4% demandan asistencia. Casi el 50% de

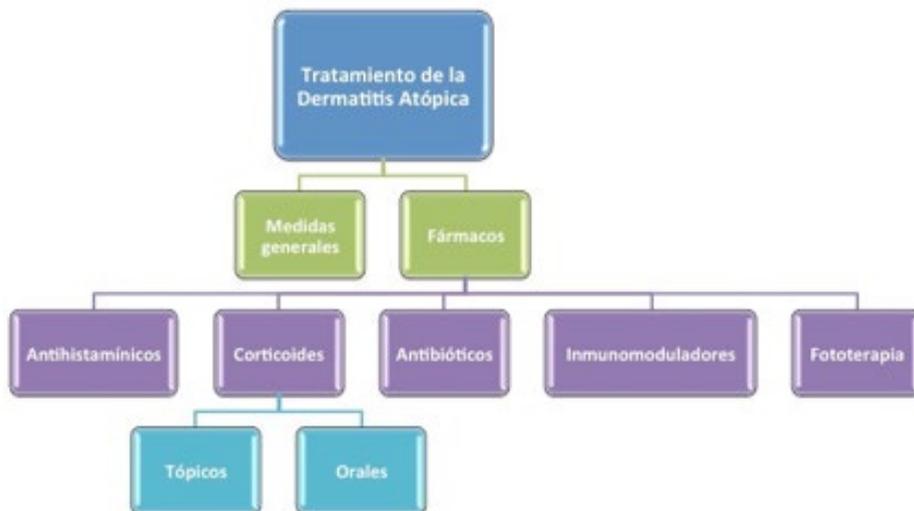


Imagen 3. Esquema básico de tratamiento de la Dermatitis Atópica.

las rinitis alérgicas son estacionales y casi un 30% perennes, comenzando su aparición sobre los 3-7 años siendo el pico de edad más prevalente entre los 15 y 24 años. Un hecho a tener en cuenta es que sólo un 22% de los pacientes con rinitis no presenta etiología alérgica, mientras que en el 78% restante se confirma la sensibilización a algún alérgeno causante de los síntomas.

Clásicamente existía la tendencia a separar la patología de la vía aérea superior de la inferior, en la actualidad en numerosos estudios se demuestra de forma concluyente que existe relación entre la rinitis y el asma, y que el hecho de padecer rinitis supondría un factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial. Los síntomas nasales y los marcadores de inflamación, como los recuentos de eosinófilos y niveles de citoquinas estarían directamente relacionados con los marcadores de la vía aérea baja, hecho que confirma esta relación entre rinitis y asma.

La evolución de una rinitis alérgica hacia asma bronquial fluctúa entre el 40% y el 80% de los casos, siendo más probable en aquellos niños con antecedentes familiares de atopia. La evolución natural al asma es variable según las series consultadas. Además la existencia de antecedentes familiares de atopia en un niño con dermatitis aumenta el riesgo posterior de desarrollar asma. En este sentido existen numerosos trabajos que asocian la DA con la hiperreactividad bronquial inespecífica encontrando importantes diferencias si comparamos estas cifras con la existencia de hiperreactividad en niños sin dermatitis.

No todos los niños que evolucionan a asma persistente presentan todas las manifestaciones clínicas de la marcha atópica, pero sí la mayoría de los acontecimientos inmunológicos. La sensibilización a diferentes alérgenos ambientales (ácaros, hongos, pólenes y epitelios) en etapas precoces de la vida hace muy probable la persistencia de la sintomatología respiratoria. Hay que tener en cuenta que sin otros marcadores de atopia la evolución natural del asma del lactante es hacia la resolución, considerando factores de buen pronóstico en la infancia la ausencia de sensibilización a aeroalérgenos y concentraciones de IgE sérica normal.

## 6. Bibliografía

- 1) DHARMAGE SC, LOWE AJ, MATHESON MC, BURGESS JA, ALLEN KJ, ABRAMSON (2014), «Atopic dermatitis and the atopic march revisited», *Allergy* 69: pp.17–27.
- 2) KIRJAVAINEN PV, SALMINEN SJ, ISOLAURI E. (2003), «Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability», *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36: pp 223-27.
- 3) FÄLTH-MAGNUSSON K, KJELLMANN N. (1992), «Allergy prevention by maternal elimination diet during pregnancy a five years flow-up of randomised study», *J Allergy Clin Immunol* 89: pp 709-713.
- 4) KURUKULAARATCHY RJ, MATTHEWS S, ARSHAD SH. (2006), «Relationship between childhood atopy and wheeze: mediates wheezing in atopic phenotypes?», *Ann Allergy Asthma Immunol* 97: pp 84-91.
- 5) SPERGEL JM. (2005), «Atopic March: link to upper airways », *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5: 17-21.
- 6) CORBO GM, FERRANTE E, MACCIOCCHI B, FORESI A, DE ANGELIS V, FABRIZZI G, et al. (1989), «Bronchial hyperresponsiveness in atopic dermatitis», *Allergy* 44:595-8.
- 7) MARTÍNEZ-CÓCERA C. (2000), «Rinitis alérgica y su tratamiento», *Alergol Inmunol Clin* 15:1-5.





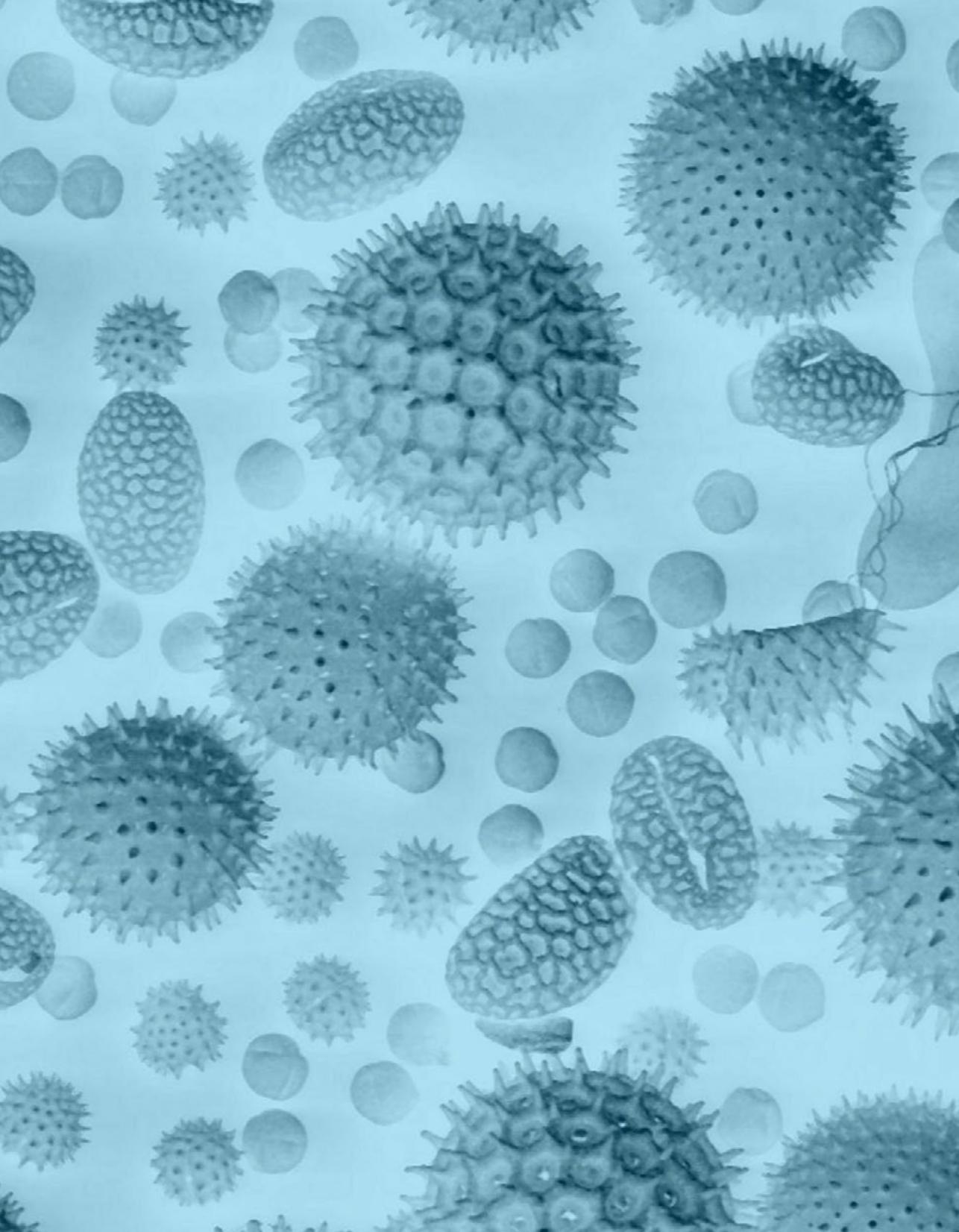


## Capítulo 2

**Nuevas perspectivas en el  
tratamiento de la rinitis alérgica**

**Luis Palacios Colom  
M<sup>a</sup> Antonia Navarrete del Pino**

Unidad de Alergología.  
Complejo Hospitalario Jaén



## 1. Introducción

La rinitis alérgica es un proceso inflamatorio de la mucosa nasal mediado inmunológicamente, a través de IgE, tras la exposición al alérgeno. Clínicamente se caracteriza por prurito, estornudos en salvas congestión nasal y/o rinorrea acuosa, que pueden revertir espontáneamente o tras medicación.

La rinitis alérgica es la más frecuente de las rinitis no infecciosas, asociándose frecuentemente con otras comorbilidades, como la rinosinusitis, la otitis media, la dermatitis atópica, la alergia a alimentos o fármacos, destacando especialmente la conjuntivitis y el asma bronquial. Se ha demostrado la estrecha relación entre la rinitis alérgica y el asma, así el 20-40% de los pacientes con rinitis tiene asma mientras que el 80% de los pacientes con asma tiene rinitis.

Su prevalencia se estima en torno al 10-20 % de la población general, cifra que va en aumento según los datos epidemiológicos actuales.

Supone un problema de salud pública. Un estudio realizado en España ha demostrado que la rinitis es el motivo de consulta más frecuente en las consultas de Alergología (55.5% del total), demostrándose su importante impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente, así como su repercusión económica, tanto por el consumo de recursos sanitarios como por la disminución en el rendimiento laboral o escolar.

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial, producida por la interacción entre la genética y distintos factores ambientales. Los hijos de padres alérgicos tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad alérgica, siendo los factores ambientales a los que se exponga la persona los que finalmente determinen si padecerá o no rinitis alérgica. En nuestro medio, los pólenes son la primera causa de rinitis alérgica, siendo algo menos frecuente la implicación del resto de aeroalérgenos como son los ácaros, hongos, epitelios y alergenos ocupacionales.

## 2. Clasificación

Existen diferentes clasificaciones de la rinitis, pero es a partir del año 2001 cuando el documento ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) propone

una nueva clasificación de la rinitis alérgica, en función de dos criterios fundamentales: la duración de los síntomas clínicos y la gravedad de éstos, determinada por la afectación de la calidad de vida del paciente. Según la duración, la rinitis puede ser intermitente o persistente. Y según la gravedad, se distinguen la rinitis leve, moderada y grave. En 2015 la guía Guía Española para el Manejo del Asma en su versión 4.0 (Gema 4.0) propone la clasificación descrita en la tabla 1.

<b>Clasificación clínica de la rinitis</b>	<b>Intermitente</b> <b>Síntomas presentes ≤ de 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas</b>	<b>Persistente</b> <b>Síntomas presentes &gt; 4 días a la semana y &gt; 4 semanas consecutivas</b>
Leve	Ninguno de los ítems están presente: · Alteración del sueño · Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas · Afectación de las tareas escolares o laborales · Los síntomas son molestos	Ninguno de los ítems están presente: · Alteración del sueño · Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas · Afectación de las tareas escolares o laborales · Los síntomas son molestos
Moderada	1-3 ítems presentes	1-3 ítems presentes
Grave	4 ítems presentes	4 ítems presentes

**Tabla 1. Clasificación clínica de la rinitis. Fuente: Gema 4.0.**

### 3. Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en una correlación entre un cuadro clínico típico y unas pruebas diagnósticas que detecten IgE específica in vivo o in vitro.

#### 3.1. Diagnóstico clínico

Los síntomas típicos de la rinitis alérgica son el prurito nasal, la rinorrea, la congestión nasal bilateral y los estornudos. Además, la mayoría de los pacientes alérgicos a pólenes presentan síntomas oculares, como el prurito, lagrimeo y la hiperemia conjuntival. En ocasiones, también están presentes otros síntomas, incluyendo hiposmia, prurito orofaríngeo y ótico, astenia, fatigabilidad, insomnio, goteo postnatal o tos crónica. En definitiva, es un cuadro clínico que altera la calidad de vida del paciente.

##### 3.1.1. Anamnesis

Toda historia clínica debe recoger en su anamnesis la siguiente información:

- Antecedentes familiares de atopia
- Antecedentes personales, tanto médicos como quirúrgicos.
- Síntomas guía, duración, intensidad y tiempo de evolución.
- Relación del cuadro clínico con ciertos factores desencadenantes o agravantes, como alérgenos (pólenes, ácaros, epitelios, hongos.), irritantes inespecíficos (humo del tabaco, cambios de temperatura, aire frío, etc.), hábitos de vida o ambiente laboral.
- Fármacos prescritos y valorar su eficacia.
- Existencia de otras comorbilidades como el asma, la dermatitis atópica, la rinosinusitis y la alergia a alimentos o medicamentos.

La clínica es fundamental para un diagnóstico de rinitis alérgica, sin embargo los síntomas no identifican con seguridad la etiología ni el tipo de rinitis, por lo que la exploración clínica y las pruebas complementarias pueden ser necesarias para caracterizar la enfermedad.

### 3.1.2. Exploración física

En el examen físico pueden estar presentes uno o varios de los siguientes signos:

- Saludo alérgico, es decir frotamiento de la nariz por prurito nasal.
- Respiración por la boca.
- Pliegues de Dennie-Morgan (arrugas adicionales por debajo de los párpados).
- Ojeras alérgicas (coloración azulada en región infraorbitaria).
- Hiperemia conjuntival o lagrimeo.
- Pliegue nasal (arruga transversal en el exterior de la nariz resultado de la manipulación y el frotamiento continuos).
- Abundante secreción nasal transparente
- Ruidos faríngeos producidos por prurito faringo-palatino.
- Mucosidad en la pared posterior de la faringe.

La presencia de estos signos y síntomas no se puede utilizar para distinguir la rinitis alérgica de la no alérgica. De igual modo, la ausencia de estos signos no descarta la enfermedad alérgica.

### 3.2. Diagnóstico etiológico

El diagnóstico clínico de la rinitis alérgica implica la búsqueda de la posible causa. Para realizar el diagnóstico etiológico disponemos de una serie de procedimientos, siendo las pruebas más costo-efectivas las pruebas cutáneas o prick-test, y/o las determinaciones de IgE específica in vitro. En determinados casos se realizan los test de exposición inhalatoria nasal controlada con el alérgeno.

### 3.2.1. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas constituyen el método diagnóstico más sensible, seguro, rápido y económico para detectar la alergia frente a los aeroalérgenos. Demuestran una reacción alérgica IgE mediada en la piel.

La más habitual es el Prick-test o prueba intraepidérmica. Consiste en la punción de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota del extracto alérgico. El resultado de la prueba se interpreta 15 minutos después de la realización, considerándose un resultado positivo cuando la pápula es superior a 3mm, ocasionada por la liberación de histamina alérgeno-específica.

### 3.2.2. IgE sérica específica

La determinación de IgE sérica específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir. Es útil en el diagnóstico cuando:

- Las pruebas cutáneas no se pueden realizar por estar tomando un tratamiento que las inhibe y no se puede suspender en ese momento, o por existir dermatopatías extensas.
- Cuando la interpretación de las pruebas cutáneas, sobre todo cuando hay una polisensibilización, no nos permite hacer un diseño adecuado de la estrategia terapéutica, por lo que utilizamos la IgE específica frente a aeroalérgenos para el diseño de la inmunoterapia.

No se puede hacer un diagnóstico teniendo en cuenta solamente unas pruebas cutáneas o in vitro, pues un porcentaje elevado de personas con pruebas cutáneas y/o in vitro positivas no padecen la enfermedad.

### 3.2.3. Provocación nasal específica

Una historia clínica compatible y la existencia de test cutáneos positivos es habitualmente suficiente para el diagnóstico de la rinitis alérgica. Las pruebas de provocación se usan muy poco en la práctica clínica. En general, están indicadas cuando existe una clara duda diagnóstica (discrepancias entre la historia clínica y

el resultado de las diferentes pruebas y en individuos polisensibilizados) y para el diagnóstico de certeza de las rinitis ocupacionales. Además, la provocación nasal se utiliza mucho con fines de investigación.

### **3.2.4. Otras pruebas complementarias**

Otras pruebas que pueden ser útiles en el estudio de la función nasal son la valoración objetiva de la obstrucción (rinomanometría anterior, rinomanometría acústica, medición del flujo máximo inspiratorio nasal), la valoración de la inflamación nasal (citología nasal, biopsia) y la valoración del olfato mediante olfatometría.

## **4. Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica**

El término de rinitis engloba un grupo heterogéneo de trastornos nasales. A la hora de realizar el diagnóstico diferencial, se debe tener en cuenta que: a) en un mismo individuo pueden coexistir diferentes tipos de rinitis; b) la presencia de IgE específica no significa que la sensibilización sea la causa de la rinitis; c) otras enfermedades se pueden manifestar con síntomas nasales; d) la prevalencia de los diferentes trastornos que manifiestan síntomas nasales varía con la edad.

### **4.1. Rinitis infecciosa**

La rinitis puede ser vírica o bacteriana, siendo la vírica la causa más frecuente de rinitis, y afecta a todos los grupos de edad. Aunque la rinitis infecciosa y la rinitis alérgica tienen síntomas similares, es fácil distinguirlas. En la rinitis infecciosa hay sensación de escozor en la mucosa, la secreción nasal es espesa, los síntomas normalmente duran una semana siendo continuos a lo largo del día y suelen acompañarse de fiebre o febrícula. Por el contrario, en la rinitis alérgica destaca el prurito nasal, las secreciones son acuosas, suele durar más tiempo, los síntomas fluctúan durante el día y no suelen acompañarse de febrícula o fiebre. Las rinitis bacterianas suelen ser secundarias a las virales y suelen afectar a los senos paranasales, dando lugar a la rinosinusitis. En este tipo de afección hay un síntoma añadido, como es el dolor facial.

## 4.2. Rinitis ocupacional

Se desencadena por la inhalación de agentes presentes en el trabajo, ya sea por un mecanismo alérgico o bien por irritación. En el caso de la rinitis ocupacional, la historia clínica es típica, apareciendo la sintomatología en relación con el ambiente laboral, mejorando durante los fines de semana y en vacaciones.

## 4.3. Rinitis inducida por fármacos

Cabe destacar la rinitis inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Otra forma muy frecuente de este tipo de rinitis es la rinitis que aparece como consecuencia de la utilización de vasoconstrictores tópicos nasales durante un período largo de tiempo, llamada rinitis medicamentosa.

## 4.4. Rinitis hormonales

Entre las causas más frecuentes se encuentra el embarazo y el hipotiroidismo.

## 4.5. Rinitis inducidas por alimentos

La alergia alimentaria puede dar lugar a síntomas de rinitis, pero casi nunca aislados. Además, los alimentos pueden producir rinitis por otros mecanismos no inmunológicos (vagal...etc.).

## 4.6. Rinitis relacionada con factores físicos y químicos

también llamada rinitis vasomotora o idiopática. Se caracteriza por una marcada respuesta a irritantes inespecíficos (humo del tabaco, olores intensos, la contaminación, el polvo...) y a los cambios bruscos de temperatura o humedad.

## 4.7. Rinitis atrófica

Se caracteriza por congestión nasal, hiposmia y mal olor constante en la nariz. Es más frecuente en edad avanzada y presenta una atrofia progresiva de la mucosa y el hueso de los cornetes.

#### **4.8. Rinitis eosinofílica**

Suele aparecer a partir de edades medias de la vida y se caracteriza por intensa eosinofilia en el moco nasal y síntomas perennes, a los que se añade con frecuencia la pérdida de olfato.

#### **4.9. Rinitis emocional**

**4.10. Procesos que, aunque afecten a la nariz y presentan algún síntoma similar, no cumplen los criterios establecidos en la definición de rinitis:**

##### **4.10.1. Pólipos**

##### **4.10.2. Factores mecánicos**

- Desviación septal
- Hipertrofia adenoidea
- Cuerpo extraño
- Atresia de coanas

##### **4.10.3. Tumores**

- Benignos
- Malignos

##### **4.10.4. Granulomas**

- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoidosis

- Infecciones
- Granuloma destructivo maligno de la línea media

#### 4.10.5. Defectos ciliares

#### 4.10.6. Rinorrea cerebroespinal

Las rinitis alérgicas estacionales no suelen plantear grandes dudas en el diagnóstico. La más frecuente en nuestro país es la rinitis alérgica primaveral, en la que están implicados los pólenes de gramíneas, olivo y/o plátano de sombra, generalmente. Aunque también hay otros aeroalérgenos que pueden presentar cierta estacionalidad, como son los ácaros y los hongos, dando lugar a síntomas en primavera y en otoño. Además, no todas las plantas alergénicas polinizan en primavera. El ciprés poliniza en invierno y algunas malezas, como las chenopodiáceas, polinizan en verano y principios de otoño, y la parietaria que puede producir síntomas durante todo el año en zonas mediterráneas. Estas rinitis se caracterizan por presentar rinorrea acuosa anterior, estornudos en salvas, prurito nasal y síntomas oculares. Además, los síntomas de rinitis alérgica por sensibilización a pólenes se agravan los días ventosos y mejoran los días lluviosos. Se correlacionan con los niveles aéreos de alérgenos por lo que resulta de interés clínico, tanto para el alergólogo como para el paciente, el conocer la evolución de los niveles atmosféricos de los diferentes pólenes proporcionados por las diferentes redes aerobiológicas.

La rinitis alérgica perenne es causada por alérgenos presentes en la atmósfera de manera habitual (ácaros, hongos, epitelios de animales), y por tanto, los síntomas se presentan durante la mayor parte del año. Algunos pólenes, como la parietaria, producen una clínica perenne en áreas concretas (zona del Mediterráneo). El cuadro clínico es similar al de la rinitis alérgica estacional, con algunos matices: se acompaña con menor frecuencia de síntomas oculares, mientras que se asocia a asma, hiposmia, ronquidos, respiración bucal o sinusitis con mayor frecuencia que la rinitis por pólenes. Referente a los síntomas nasales, en la rinitis alérgica perenne predomina el componente obstructivo, siendo menos frecuentes la rinorrea y los estornudos.

Además, la rinitis alérgica perenne debe distinguirse de otras formas de rinitis perennes, como son la rinitis eosinofílica y la rinitis idiopática. El diagnóstico diferencial de estos tres tipos de rinitis se basa en criterios clínicos, criterios derivados de la exploración nasal y criterios derivados del estudio alergológico (tabla 2).

<b>Características de los principales tipos de rinitis</b>			
<b>Alérgica Eosinofílica Idiopática</b>			
<b>Edad comienzo</b>	< 35 años	Adultos	Adultos
<b>Síntomas</b>			
Prurito	++++	+	+/-
Estornudos	++++	+	+/-
Rinorrea	++++	+++	0/++++
Obstrucción	++	+++	0/++++
Descarga retrornasal	Moderada	Marcada	Marcada
Anosmia	Ocasional	Frecuente	Frecuente
Conjuntivitis	++++	+/-	+/-
Asma	+++	+++	+/-
<b>Examen físico</b>			
Edema cornetes	+ / +++	-	+ / +++
Secreción	Acuosa	Mucosa	Mucosa
Aspecto mucosa	Pálida	Pálida	Hiperémica
Pólipos	Raramente	Frecuentes	Ausentes
Citología nasal	Eosinófilos	Eosinófilos	-
<b>Estudio alergológico</b>			
Pruebas cutáneas	Positivas	Negativas	Negativas
Ig E específica	Presente	Ausente	Ausente
Provocación nasal	Positiva	Negativa	Negativa

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la rinitis perenne.**

## 5. Criterios de derivación al alergólogo de pacientes con rinitis alérgica

La rinitis alérgica se puede diagnosticar clínicamente en atención primaria. Pero en muchos casos, se debe confirmar el diagnóstico para poder valorar, junto con las medidas de evitación del alérgeno y los fármacos, un tratamiento específico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, que es la inmunoterapia específica de alérgeno.

Existen distintas situaciones que son criterio de derivación al alergólogo:

- Ausencia de alivio de los síntomas con el uso regular de la medicación, tras 30 días de tratamiento continuado y/o recurrencia de los síntomas en la misma estación en, al menos, 2 años consecutivos.
- Posible indicación de inmunoterapia, por identificación de factores desencadenantes específicos.
- Aparición de efectos secundarios intolerables a la medicación.
- Sospecha de etiología ocupacional.
- Comorbilidad de tipo alérgico, especialmente conjuntivitis, asma y alergia a alimentos.

## 6. Tratamiento

La estrategia terapéutica de la rinitis alérgica incluye: educación del paciente, evitación del alérgeno y contaminantes, farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno-específica.

### 6.1. Medidas de evitación

Las medidas de evitación de alérgenos de interior (ácaros, hongos), animales domésticos y alérgenos ocupacionales han demostrado muy poca mejoría en los síntomas y la evolución de la enfermedad.

## 6.2. Inmunoterapia alérgeno-específica

Es una recomendación con nivel de evidencia A para la rinitis alérgica, tanto en niños como en adultos, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos clínicamente relevante y se utilicen extractos estandarizados de calidad.

Es un tratamiento eficaz y costo-efectivo en la rinitis alérgica, tanto en su forma de administración subcutánea, como la oral. Es un tratamiento seguro, que ha demostrado reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, aumenta el umbral de reactividad ante el alérgeno causante, mejora la calidad de vida del paciente, reduce la progresión de la rinitis al asma y la aparición de nuevas sensibilizaciones.

## 6.3. Tratamiento farmacológico

En la elección del tratamiento farmacológico se debe evaluar la eficacia, la seguridad, el coste, además de las preferencias de los pacientes, la intensidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. Existen diferentes grupos de medicamentos disponibles para tratar la rinitis alérgica, siendo recomendación de la guía ARIA seguir un tratamiento escalonado, según su gravedad y grado de control. En la figura 1 se muestra el tratamiento escalonado según la Gema 4.0 (modificación de la guía ARIA 2008).

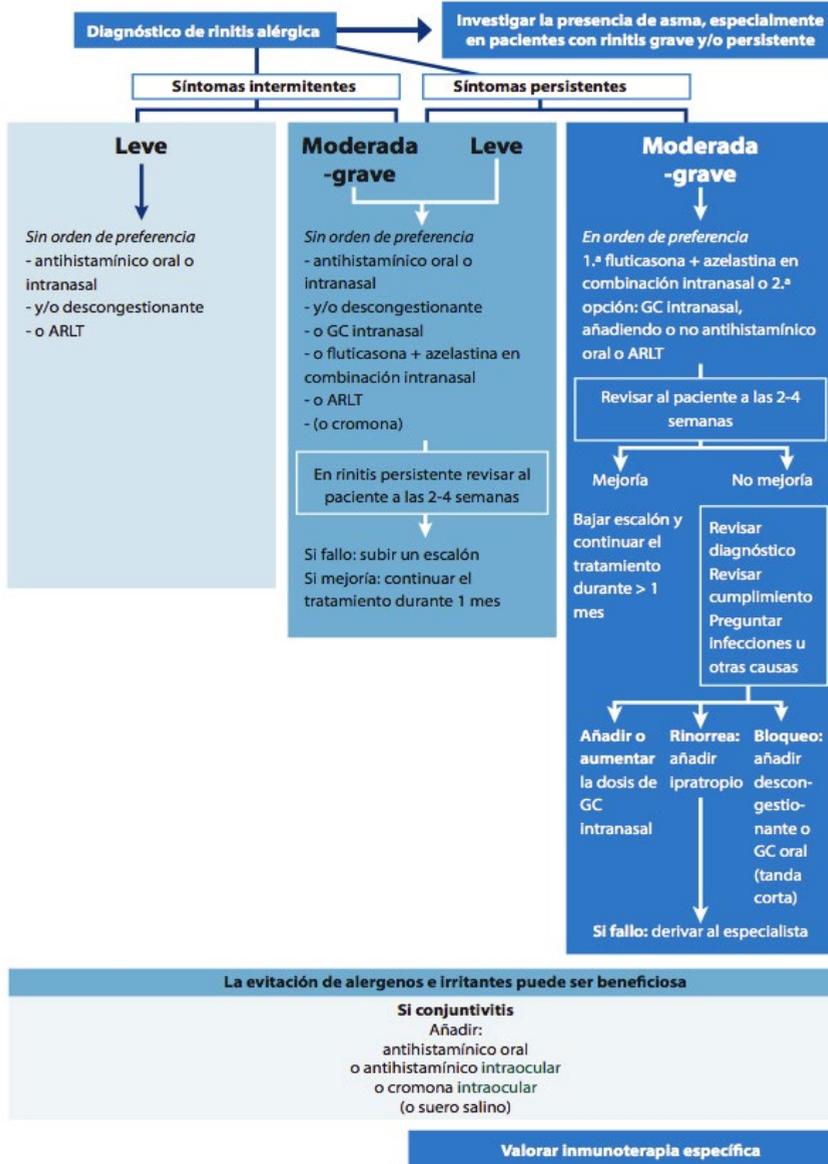


Figura 1. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica.  
Fuente: Gema 4.0 (ARIA modificada)

### 6.3.1. Antihistamínicos H1

Los antihistamínicos de segunda generación (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, rupatadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, levocetirizina, mequitazina, mizolastina), también llamados “no sedantes”, son más eficaces y seguros respecto a los antihistamínicos de primera generación. Tanto los orales como los tópicos (azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina, olopatadina) mejoran los síntomas de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas, tanto en niños como en adultos, siendo menos efectivos en la obstrucción nasal.

### 6.3.2. Glucocorticoides intranasales

Teniendo en cuenta que la rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria, son los glucocorticoides los fármacos más eficaces en el tratamiento. La aplicación tópica (budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) proporciona una elevada concentración del fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos sistémicos. Mejoran todos los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal y los síntomas oculares. Constituyen la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica persistente moderada-grave, en combinación con un antihistamínico tópico (azelastina).

### 6.3.3. Antileucotrienos

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast) tienen una eficacia menor que la de los glucocorticoides tópicos o los antihistamínicos orales en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgicas, por lo que constituyen una segunda línea de tratamiento. Su indicación fundamental es en el tratamiento de los pacientes que presentan rinitis y asma alérgicos asociados.

### 6.3.4. Descongestionantes nasales

Los intranasales más utilizados son la oximetazolina, la nafazolina y la xilometazolina. Su uso está limitado en pacientes con una obstrucción nasal importante y durante un corto período de tiempo. Su uso prolongado podría desencadenar una rinitis medicamentosa.

Los descongestionantes orales (fenilefrina, pseudoefedrina), generalmente asociados con antihistamínicos, son eficaces aunque no están exentos de efectos adversos sistémicos.

### **6.3.5. Glucocorticoides orales**

Fármacos como la prednisona, metilprednisona y deflazacort pueden utilizarse en el caso de rinitis graves que no responden a otros tratamientos, siempre en pauta corta.

### **6.3.6. Anticolinérgicos**

El anticolinérgico usado en el tratamiento de la rinitis alérgica es el bromuro de ipratropio, eficaz solamente en el control de la rinorrea.

### **6.3.7. Cromonas**

Actualmente son considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de la rinitis alérgica. Los más utilizados son el cromoglicato sódico y el nedocromil sódico.

### **6.3.8. Omalizumab**

Es un anticuerpo monoclonal contra la IgE, que reduce la IgE libre, mejora los síntomas nasales, disminuye la medicación de rescate y mejora la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, el omalizumab no está indicado en la rinitis alérgica si no está asociada a un asma grave, por razones de coste-beneficio. Si el avance tecnológico permitiera reducir el coste de la fabricación de anticuerpos monoclonales podría ser una opción terapéutica para la rinitis alérgica grave que no responde al tratamiento habitual.

	<b>Estornudos</b>	<b>Rinorrea</b>	<b>Obstrucción nasal</b>	<b>Prurito nasal</b>
<b>Antihistamínico</b>				
Oral	+++	+++	+/-	+++
Intranasal	++	+++	+	++
<b>Corticoide intranasal</b>	+++	+++	+++	++
<b>Antileucotrieno</b>	-	+	++	-
<b>Descongestionante</b>				
Intranasal	-	-	+++	-
Oral	-	-	+	-
<b>Cromona intranasal</b>	+	+	+	+
<b>Anticolinérgico</b>	-	+++	-	-

**Tabla 3. Fármacos utilizados en la rinitis alérgica y su efecto sobre los diferentes síntomas.**

## 7. Bibliografía recomendada

- 1) ABRANSON, M., PUY, M., WEINER, J., (2010), J. «Inmunoterapia con alérgenos inyectables para el asma (Revision Cochrane traducida)», Cochrane Database of Systematic Reviews.
- 2) ALCÁNTARA, M., (2013), «Diagnóstico y tratamiento actual de la rinitis alérgica», en Alcántara, M., (ed), Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria, Sevilla, Cap IV, pp. 89-104.
- 3) BOUSQUET, J. (2006). «Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) », *Allergy* 61, pp. 1086-96.
- 4) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 5) BROZEK, J.L., et al. (2010), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 466-476.
- 6) CROBACH, MJ., et al (1998), «The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin Prick tests», *Scand J Prim Health Care* 16(1), pp. 30-36.
- 7) DEMOLY, P., et al (1998), «In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation», En: Middleton, E., et al (eds), *Allergy, Principles and Practice*, St Louis (Mo): Mosby Co, pp. 530-539.
- 8) EIGENMANN, PA., (2005), «Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy?», *Allergy* 60 Suppl 79, pp. 6-9.
- 9) JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
- 10) MOLLER, C., et al. (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 251-256.

- 11) NAVARRO, A., et al. (2005), «Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005», J Investig Allergol Clin Immunol, 19 Suppl 2, pp 7-13.
- 12) NOVENBRE, E., et al. (2004), «Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis», J Allergy Clin Immunol 114, pp. 851– 857.
- 13) PASSALACQUA, G. (2007). «Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 119, pp. 881-91.
- 14) PENAGOS, M., et al. (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», Chest 133, pp.599-609.
- 15) VAN HOECKE, H. (2014). «Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice», Int Arch Allergy Immunol 163(2), pp.106-1.
- 16) PLAZA MORAL V., et al. (2015), < GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma>, Arch Bronconeumol 51 (Supl 1): pp 2-54.





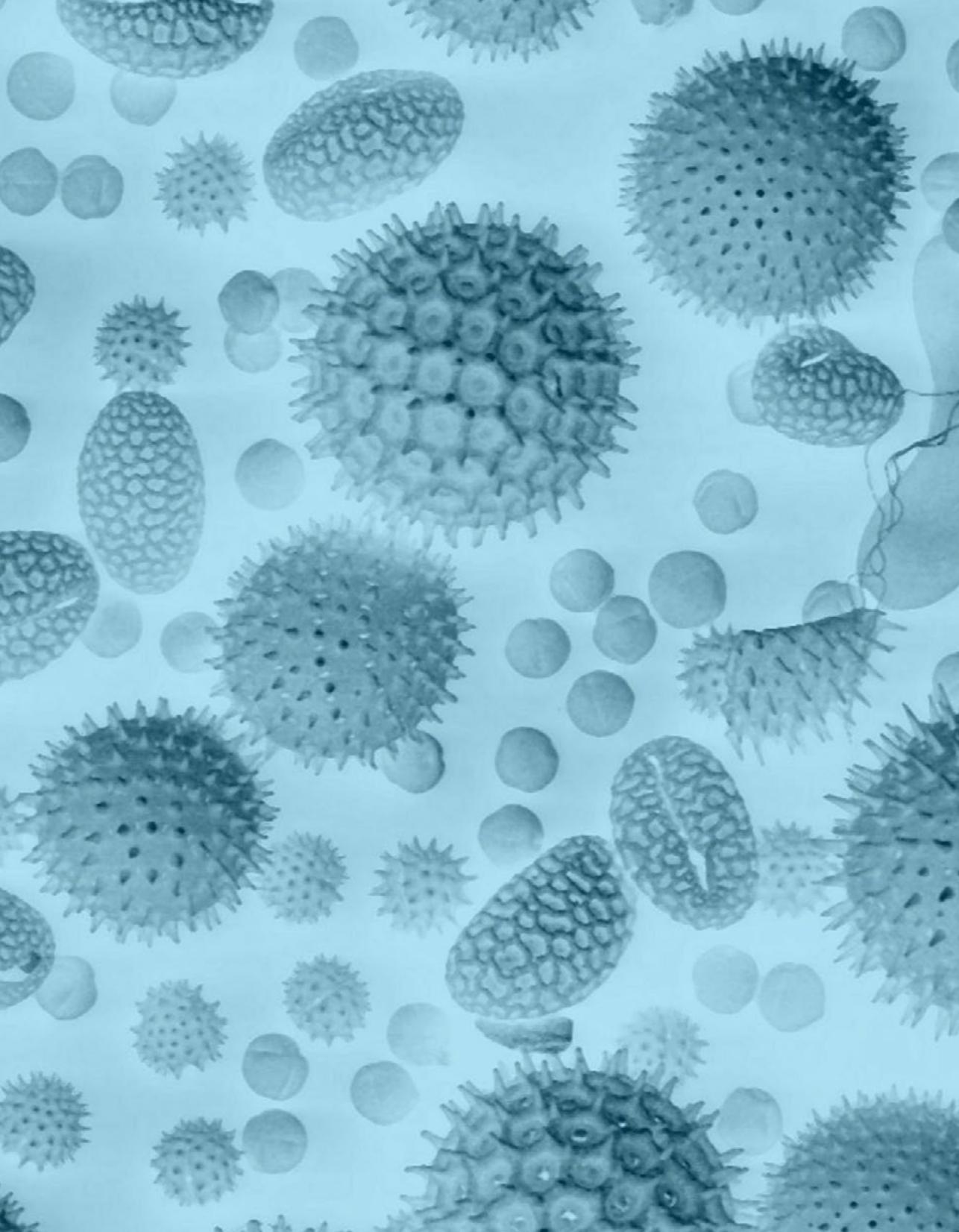


# Capítulo 3

**Diagnóstico clínico y funcional  
del paciente asmático**

**Carmen Segura Sánchez**

UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena



## 1. Introducción

El asma es un síndrome que incluye diferentes fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, lo que supone una dificultad a la hora de alcanzar una definición precisa que no sea meramente descriptiva. En la actualidad, se considera como definición más adecuada la que, englobando características clínicas y fisiopatológicas, permite describirla 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 y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1) .

De esta definición se desprende que las características a valorar para obtener el diagnóstico son de tres tipos: clínicas, funcionales e inflamatorias (2). Clínica, los síntomas establecerán un diagnóstico de sospecha. Funcional, la espirometría con prueba broncodilatadora confirmará ese diagnóstico. En caso de que los resultados no sean concluyentes, se cuantificará la variabilidad del flujo espiratorio forzado y/o se realizará la prueba de broncoconstricción. Inflamatoria, si no se constatará alteración funcional, se valoraría la existencia de inflamación mediante la determinación de óxido nítrico exhalado y/o la respuesta al tratamiento con glucocorticoides como confirmación diagnóstica.

## 2. Diagnóstico clínico

### 2.1. Síntomas

El diagnóstico del asma es básicamente clínico. Las manifestaciones clínicas consideradas son: tos, sibilancias, opresión torácica y disnea. Estas manifestaciones pueden aparecer de forma continua o intermitente, presentándose de manera coincidente todos los síntomas en un mismo paciente o sólo alguno de ellos, pudiendo variar el tipo y la forma de presentación a lo largo del tiempo. Aunque los síntomas puedan ser comunes a otras patologías respiratorias, algunas características tales como el predominio nocturno o de madrugada y su relación

con el ejercicio físico o la exposición a irritantes, incrementan la probabilidad de un diagnóstico de asma.

## 2.2. Exploración física

La exploración física depende de la gravedad y del grado de control del asma. Cuando se trate de asma intermitente, leve o bien controlada, habitualmente será anodina, mientras que en el asma persistente moderada y grave la presencia de sibilancias, difusas, bilaterales polifónicas y particularmente espiratorias constituyen un signo cardinal del asma. En este último grado puede asociarse a signos de hiperinsuflación pulmonar, con o sin sibilancias. En las exacerbaciones agudas, puede haber además cianosis, dificultad para hablar, taquicardia, tórax insuflado, uso de músculos torácicos accesorios y retracción intercostal. La presencia de asimetría en los ruidos respiratorios debe hacer sospechar otras patologías.

## 3. Exploración funcional

Conviene utilizar exploraciones complementarias objetivas que garanticen el diagnóstico clínico (fig. 1). Las principales alteraciones funcionales son la obstrucción al flujo aéreo, la reversibilidad y la variabilidad de la obstrucción, junto con la hiperrespuesta bronquial (3).

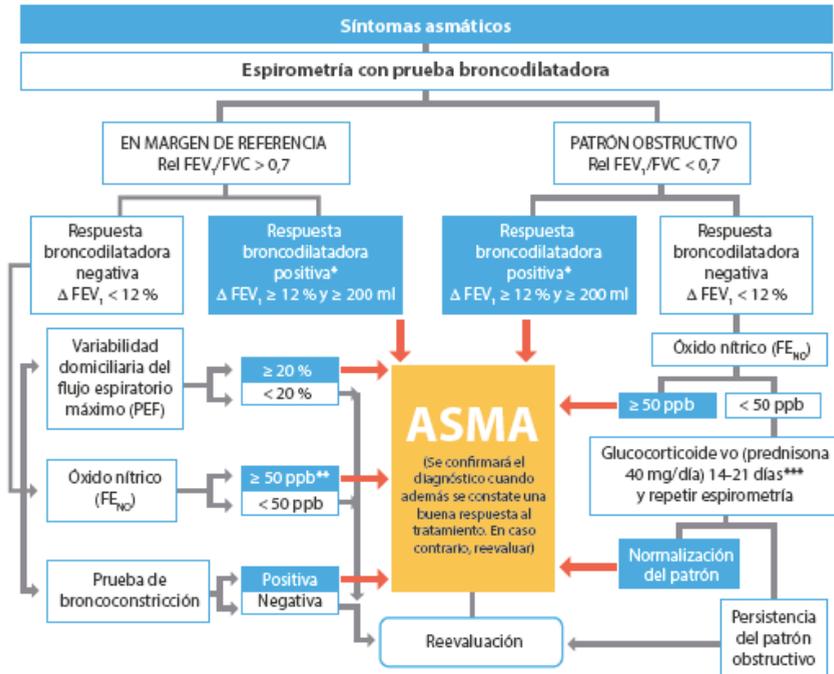


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del asma (Fuente GEMA 4.0)

### 3.1. Espirometría Basal Forzada

La espirometría nos permite objetivar diferentes patrones ventilatorios. En la figura 2 se representan los volúmenes pulmonares estáticos y en la figura 3, los flujos y volúmenes dinámicos que obtenemos mediante maniobra forzada (curva flujo-volumen y volumen-tiempo).

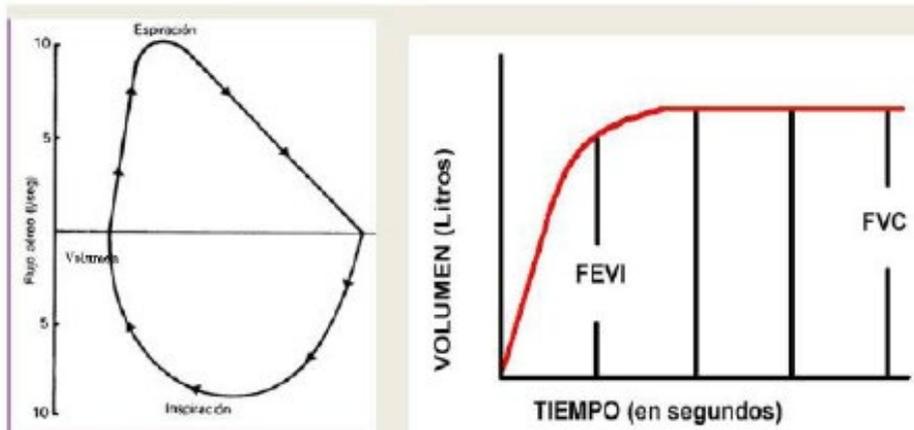
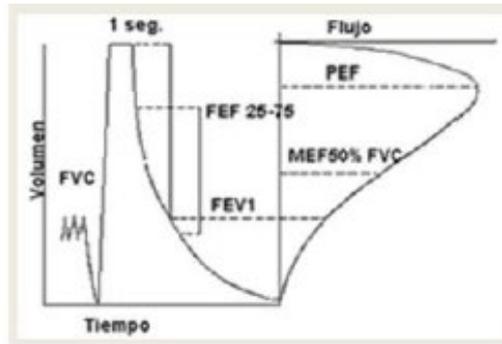
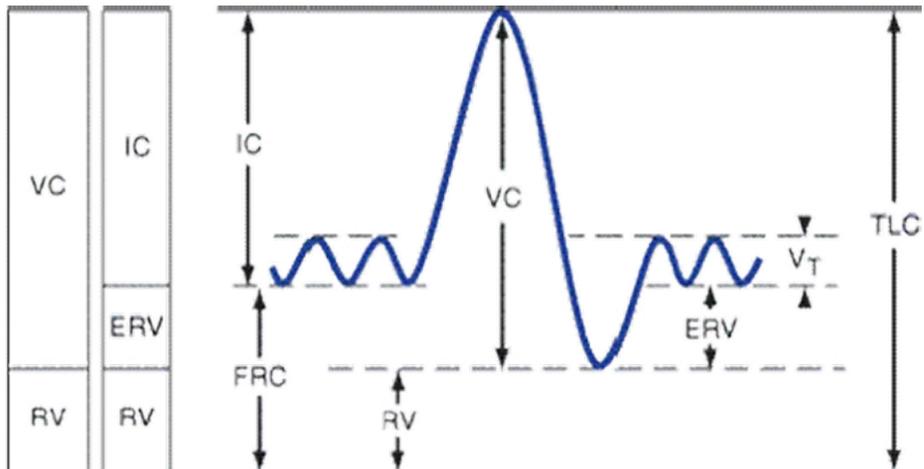


Figura 2. Volúmenes pulmonares estáticos obtenidos en la espirometría basal forzada



**Figura 3. Volúmenes pulmonares dinámicos obtenidos en la espirometría basal forzada**

Las alteraciones ventilatorias obstructivas vienen definidas por una reducción del flujo aéreo con respecto a la capacidad vital. Por tanto, el parámetro más adecuado para diagnosticar un patrón obstructivo es una reducción del cociente FEV1/FVC. El valor de este cociente está inversamente relacionado con la edad y la altura, por tanto para saber si nos hallamos ante valores normales o no, debemos siempre recurrir a los valores de referencia dados para cada sujeto. Hay que tener en cuenta que algunos atletas tienen valores de FEV1 normales y un FEV1/FVC disminuido sin ser patológico como consecuencia de un desarrollo desproporcionado de su capacidad vital. Por el contrario, muchos pacientes asmáticos, fundamentalmente aquellos con procesos importantes de restructuración de la vía respiratoria, representan valores bajos de la FVC como consecuencia del atrapamiento aéreo.

En cualquier caso, una espirometría normal es habitual en muchos pacientes asmáticos. Este hecho es especialmente frecuente en niños, incluso en aquellos afectados de asma moderado (4,5). Además, realmente la característica fundamental que define la enfermedad es la variabilidad de la función, que se podrá poner en evidencia en muchos casos mediante la respuesta broncodilatadora.

Un incremento en sus valores absolutos igual o superior a 200 ml asociado a un incremento de al menos el 12% de los valores porcentuales respecto a los teóricos se considera un respuesta positiva en adultos (6). En el caso de los niños sería suficiente con un incremento del 9% del valor porcentual del FEV1. (7)

### 3.2. Respuesta Broncodilatadora

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV1 tras la administración de un  $\beta$ -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales. A continuación se administran 4 dosis de 100 mcg de salbutamol MDI (dosis total = 400 mcg). Esta dosis asegura que la respuesta se localiza en la parte alta de la curva dosis-respuesta de salbutamol. No obstante; puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. Puede usarse también terbutalina y en algunos casos Bromuro de Ipratropio a dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Una nueva exploración espirométrica se realiza 10-15 minutos después para los beta-agonistas de acción corta y 30 minutos después para el Bromuro de Ipratropio. Se han propuestos incrementos del 12% y del 15% para concluir que la respuesta broncodilatadora es positiva (8, 9,10), siempre que el incremento del FEV1, en valores absolutos, sea >200ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora significativa a una única dosis de  $\beta$ -adrenérgico, en el laboratorio, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado con broncodilatadores ni, por supuesto, con fármacos antiinflamatorios como los esteroides.

### 3.3. Variabilidad del flujo espiratorio máximo

Cuando los valores de la espirometría se encuentran en límites de referencia y la respuesta broncodilatadora es negativa, la variabilidad del FEM resulta un criterio diagnóstico funcional. El FEM es el índice (volumen/tiempo) que expresa el mayor flujo que se alcanza al realizar una maniobra de espiración forzada (utilizando un medidor de pico-flujo). La variabilidad diurna del FEM, en pacientes que no han recibido tratamiento, especialmente en mediciones secuenciales por un lapso de

2 semanas, es un muy buen indicador del asma y su gravedad. El cálculo de la variabilidad se hace midiendo el FEM al levantarse por la mañana (generalmente el valor más bajo), y por la tarde (19 a 21 horas; el valor más alto), calculándose los índices de variabilidad diurna, siendo la fórmula más empleada para ello:  $\text{FEM máximo} - \text{FEM mínimo} \times 100/\text{FEM}$ . Se considera variabilidad diurna significativa cuando el índice es igual o superior al 20% en al menos 3 días de la semana por 2 semanas consecutivas, siendo esta variabilidad altamente sugerente de asma (11).

### 3.4. Prueba de Broncoconstricción

La presencia de hiperrespuesta de las vías respiratorias puede determinarse con una prueba de broncoprovocación con agentes directos: metacolina (la más utilizada) o histamina o con agentes indirectos como manitol, adenosina, ejercicio o inhalación de aire frío (12). En los pacientes con asma, el músculo liso respiratorio es más sensible a metacolina que en los pacientes sanos y, por tanto, se contrae con concentraciones más bajas de esta medicación. Los resultados de esta prueba suelen expresarse como una concentración provocativa de metacolina que produce un descenso del 20% en el FEV1 (conocido como PC20). Una PC20 de metacolina inferior a 8 mg/dl tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 93% y un valor predictivo negativo del 100%, pero un valor predictivo positivo de sólo el 29% de asma. La alta sensibilidad asociada con la provocación con metacolina indica que, prácticamente, todos los pacientes con asma tendrán una respuesta positiva al estímulo. Sin embargo, la baja especificidad y los bajos valores predictivos positivos muestran que una prueba positiva no necesariamente indica un diagnóstico de asma. Una PC20 de entre 2 y 8 mg/dl se considera asma leve, aunque otros trastornos con resultados falsos positivos pueden dar esta hiperreactividad intermedia tales como EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, rinitis alérgica, infecciones víricas e incluso tabaquismo. Basándose en el alto valor predictivo negativo de la prueba de provocación con metacolina, es clínicamente más útil como herramienta para excluir el diagnóstico de asma. Con una prueba negativa, prácticamente se puede asegurar que el paciente no padece asma.

## 4. Cuantificación de la inflamación

Debido a que el asma se caracteriza por un importante componente inflamatorio de las vías respiratorias que refleja la actividad de la enfermedad y el objetivo terapéutico, se han dedicado esfuerzos a medir el grado de inflamación bronquial. Un método para ello es la determinación del óxido nítrico exhalado, un producto del proceso inflamatorio (13).

### 4.1. Óxido nítrico exhalado

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se ha propuesto como herramienta diagnóstica para el asma, basándose en correlaciones significativas entre la hiperrespuesta de las vías respiratorias en pacientes nunca tratados con glucocorticoides. En pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides, valores iguales o superiores a 30 ppb (partes por billón) se consideran positivos, los inferiores a 20 ppb negativos y los comprendidos entre 20 y 30 ppb de resultado dudoso. Sin embargo, tras iniciar el tratamiento con glucocorticoides inhalados, la correlación no siempre persiste, porque el FeNO es reducido rápidamente por los glucocorticoides inhalados. Además, los niveles basales de óxido nítrico exhalado pueden variar significativamente con la edad, el sexo, las infecciones víricas, el tabaquismo, la rinitis alérgica y los polimorfismos genéticos en los genes de la óxido nítrico sintetasa. Esta prueba, además de servir para una primera etapa diagnóstica, es útil también para el seguimiento del tratamiento y la confirmación diagnóstica, de tal manera que si permaneciera elevada tras realizar un tratamiento con dosis elevada de glucocorticoides inhalados aconsejaría una reevaluación diagnóstica.

La determinación de FeNO es especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil.

#### **4.1.1. Relación entre las concentraciones de óxido nítrico exhalado y los marcadores de inflamación bronquial**

Un total de 8 estudios han determinado la relación entre el FENO y la proporción de eosinófilos en muestras de esputo inducido. Siete encontraron correlación estadísticamente significativa (14). Finalmente, todos los estudios publicados hasta la actualidad han encontrado correlación entre la eosinofilia en sangre (15,16) o en el lavado broncoalveolar (17) y las concentraciones de FENO.

No obstante, en los estudios que identificaron correlación significativa entre el grado de inflamación eosinofílica y las concentraciones de FENO, esta fue bastante débil, lo que parece indicar que los niveles elevados de FENO traducen algunos, pero no todos, de los aspectos de la inflamación bronquial en el asma. Son necesarios estudios que determinen la relación entre las concentraciones de FENO y marcadores de inflamación diferentes de los relacionados con la presencia o activación de los eosinófilos. Además, puesto que la relación entre las concentraciones de FENO y el grado de inflamación eosinofílica desaparece en los pacientes tratados con corticoides inhalados, parece que la información proporcionada por cada parámetro, para determinar la respuesta al tratamiento, no es intercambiable. Indudablemente, esto debe determinarse en estudios prospectivos.

#### **4.1.2. Utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado para el control evolutivo del asma**

Han sido muchos los estudios que han demostrado que los parámetros de función pulmonar habitualmente recomendados para el control evolutivo del asma no son suficientemente sensibles ni específicos para determinar la presencia e intensidad de la inflamación bronquial (18) o sus modificaciones como consecuencia del tratamiento antiinflamatorio. En consecuencia, parecen necesarios marcadores no invasivos, que aporten información acerca de la intensidad de la inflamación bronquial. Durante los últimos años, algunos autores han investigado la utilidad de la determinación de FENO para el control evolutivo del asma.

Parece evidente que muchos pacientes asmáticos controlados con una dosis moderadamente elevada de corticoides inhalados, se mantienen estables tras

reducir drásticamente la dosis de estos fármacos. Sin embargo, algunos otros se agudizan tras reducir las dosis del corticoide. La determinación de FENO pudiera ayudar a identificar estas dos poblaciones, proporcionando una información extremadamente útil desde un punto de vista clínico y evitando el sobre tratamiento con corticoides inhalados. Este ha sido el objetivo de algunos estudios recientes.

#### **4.2. Prueba terapéutica con glucocorticoides**

Cuando exista un patrón obstructivo en la espirometría con una respuesta broncodilatadora negativa y un FeNO inferior a 30 ppb, se realizará una prueba terapéutica que consistirá en la administración por vía oral de prednisona en dosis de 40 mg/día durante 2 o 3 semanas o fluticasona inhalada (o equivalente) en dosis de 1.500 a 2.000 µg/día durante 2 a 8 semanas, para reevaluar la función respiratoria. Si en la nueva espirometría se ha normalizado el patrón obstructivo, se confirmará el diagnóstico de asma, requiriendo por el contrario reevaluación diagnóstica si persistiera la obstrucción.

## 5. Bibliografía

- 1) GEMA 4.0. Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.L. 2015. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- 2) Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. (GINA) (updated 2009) Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- 3) CASTILLO LAITA J.A., TORREGROSA BERTET M.J. Y GRUPO DE VÍAS RESPIRATORIAS. Guía rápida del Protocolo de Diagnóstico de Asma. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
- 4) BACHARIER L.B, STRUNK R.C, MAUGER D., WHITE D., LEMANSKE R.F JR., SORKNESS C.A. (2004). «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», American journal of respiratory and critical care medicine, 170(4), pp. 426-432.
- 5) MORROW J.D., CHEN Y., BRAME C.J., YANG J., SÁNCHEZ S.C., XU J. et al. (1999) «The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation», Drug Metab Rev 31, pp. 117-39.
- 6) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», Am Rev Respir Dis 144, pp. 1202-18.
- 7) DUNDAS, I., et al. (2005). «Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children», Thorax 60(1), pp. 13-16.
- 8) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1995). «Standardization of spirometry: 1994 update», Am. J. respire. Crit. Care Med 152, pp. 1107-1136.
- 9) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», Am Rev Respir Dis, 144, pp.1202-1218.
- 10) EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. (1993). «Lung volumes and forced ventilator flows», Eur Respir J 6 (suppl 16), pp. 5-40.

- 11) RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ M. (2012). «Registros de flujo espiratorio máximo», En: Delgado J, Quirce S (eds.), Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma, Madrid, GSK, pp. 37-53.
- 12) SAMEER K.M., WILLIAM W.B. (2006). «Asma: diagnóstico y tratamiento», Med Clin N Am 90, pp. 39-60.
- 13) COMITÉ DE ASMA DE LA SEAIC. (2010). «Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica», En Asma,. Madrid. Luzán 5, S.L..
- 14) TSUJINO I., et al. (2000). «Exhaled nitric oxide. Is it really a good marker of airway inflammation? », Respiration 67, pp. 645-651.
- 15) SILVESTRI M., et al. (1999). «Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma», Eur Respir J 13, pp. 321-326.
- 16) CRATER S.E., et al. «Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation», Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 806-811.
- 17) LIM S., et al. (1999). «Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma», Am J Respir Crit Care Med 159, pp. 22-30.
- 18) ROSI E., et al. (1999). «Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis», J Allergy Clin Immunol 103, pp. 232-237.





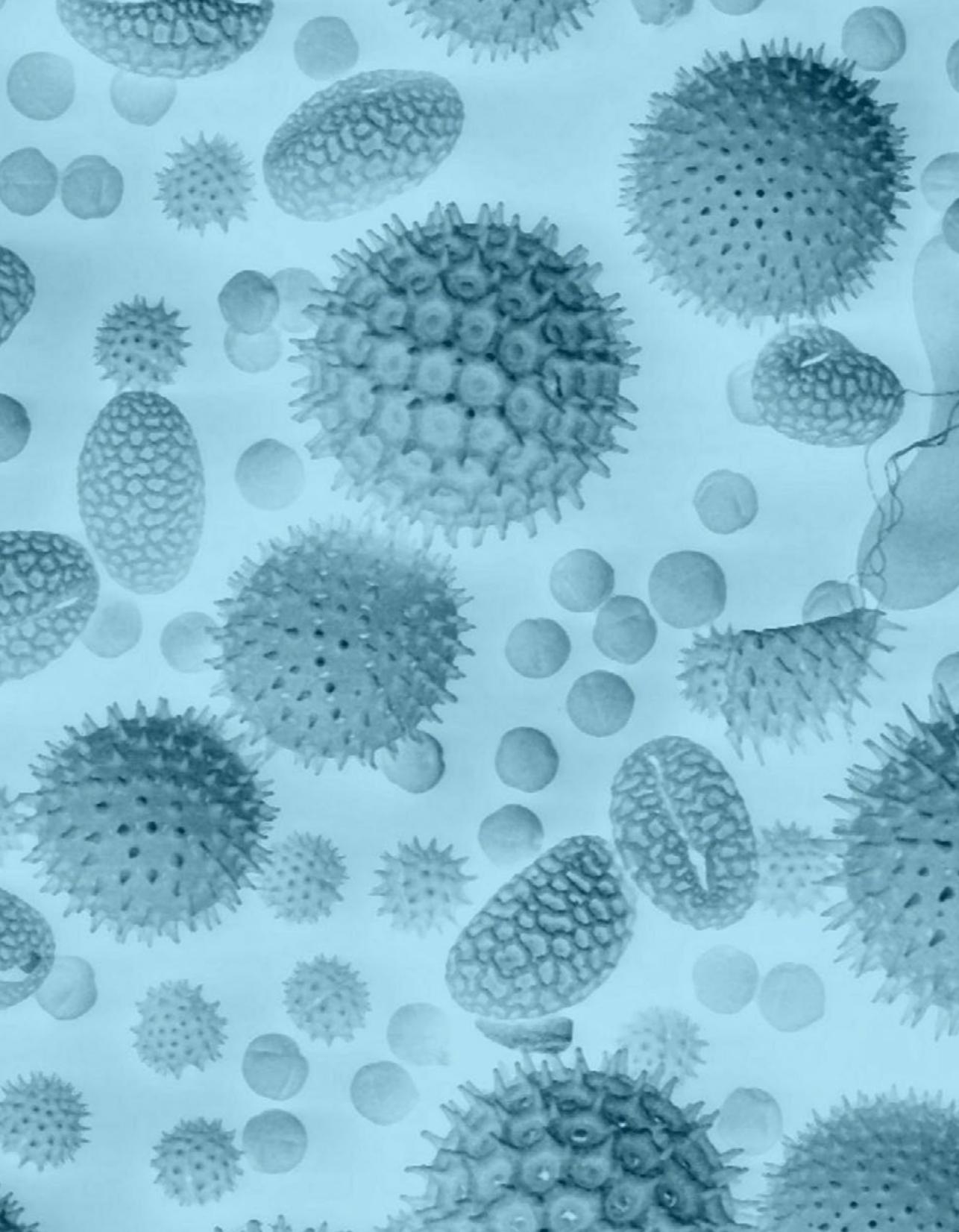


## Capítulo 4

**Importancia del estudio alergológico  
en el paciente con rinitis y/o asma**

**Carmen Segura Sánchez**

UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena



## 1. Introducción

La rinitis y el asma son enfermedades muy comunes y frecuentemente coexisten. Su alta prevalencia se asocia además a una elevada morbilidad y a un alto coste económico <sup>(1)</sup>. Ambas entidades comparten muchas características, aunque también tienen diferencias importantes.

Las enfermedades alérgicas (EEAA) son procesos muy frecuentes, que afectan en especial a niños y personas jóvenes, en las fases de sus vidas en las que la producción laboral o académica es más intensa. Interfieren de forma significativa en las actividades cotidianas y a menudo perturban el sueño. Las consecuencias socioeconómicas de todos estos aspectos son muy importantes. La tendencia al crecimiento paulatino en la frecuencia de las EEAA ha sido una constante en las últimas décadas, con cierta aproximación al estancamiento en los últimos años, aunque solo en los países desarrollados. Este fenómeno se ha hecho especialmente patente en los procesos mejor estudiados, como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma bronquial. El aumento de la frecuencia ha ido parejo a un incremento en la complejidad, como se ha observado en la presencia casi cotidiana de la coexistencia de alergias alimentaria y respiratoria en un mismo paciente. Las EEAA interfieren de forma significativa en el proyecto de vida de los pacientes, ya que condicionan la elección de actividades profesionales o de ocio y ocasionan que renuncien al pleno desarrollo de sus expectativas en los distintos aspectos de su vida. Los cuadros más graves modifican en mayor magnitud el comportamiento y la actitud de los pacientes frente a sus proyectos futuros (2, 3,4).

## 2. Frecuencia de las enfermedades alérgicas

La OMS ha llegado a clasificar las EEAA entre las seis patologías más frecuentes del mundo. Se estima que pueden afectar al 20% de la población mundial, y resultan más afectados los países desarrollados e industrializados que el resto. En nuestro medio, se calcula que una de cada cuatro personas puede padecer algún tipo de trastorno alérgico a lo largo de su vida. No existen datos definitivos de la asiduidad con que se presentan las distintas EEAA, ya que existe disparidad de resultados en los distintos estudios. No obstante, sí disponemos de datos

fiables sobre el motivo de la consulta a los alergólogos por parte de los pacientes españoles: la rinitis alérgica, el asma y la alergia a los medicamentos ocupan los tres primeros lugares con una frecuencia del 54, 23 y 17%, respectivamente <sup>(5)</sup>.

La rinitis alérgica es el proceso más habitual, que llega a afectar al 21%, en promedio, de la población general española, aunque existen, al igual que sucede con el asma, apreciables diferencias geográficas; la dermatitis atópica la sigue en frecuencia, ya que la padecen el 4% de los niños en edad escolar; la alergia a alimentos afecta al 3-5% de la población infantil, y se reduce a menos del 2% en los adultos. Aunque más del 10% de la población española cree que puede ser alérgica a algún medicamento, cuando se realiza un estudio alergológico apropiado, sólo se confirma con certeza en el 29% de estos casos.

Aparte de la alta frecuencia de las EEAA, también es muy importante su tendencia. Durante la segunda mitad del siglo XX han sufrido un incremento espectacular, multiplicándose su prevalencia por 5 en los países desarrollados. Sin embargo, parece que la tendencia en la última década es hacia el estancamiento, incluso un ligero decrecimiento.

### **3. Interferencia de las enfermedades alérgicas en las actividades cotidianas**

Es importante diferenciar la rinitis alérgica del resfriado común para evitar la aparición de complicaciones como el asma. La rinitis alérgica es una inflamación de la mucosa debida a una causa alérgica, mientras que el resfriado común es un proceso infeccioso de la mucosa nasal y de la faringe, casi siempre de origen vírico. Aunque tienen síntomas similares (moqueo, estornudos, congestión nasal), generalmente es posible distinguirlos. El catarro puede estar acompañado de febrícula o fiebre, suele durar una semana y los síntomas son continuos durante el día. Por el contrario, la rinitis alérgica rara vez se acompaña de febrícula, es más fluctuante durante el día y suele durar más tiempo. Por otro lado, la secreción nasal también suele ser definitoria: en el caso del catarro común, la mucosidad es más espesa, amarillenta o verdosa, mientras que en la rinitis alérgica suele ser líquida, transparente y sale de forma continuada, como un goteo <sup>(6)</sup>.

La opinión pública, en general, tiende a considerar las EEAA como procesos molestos pero banales. Incluso esta percepción también la comparten algunos médicos. No son pocas las personas que no ven más allá de los síntomas que a veces pueden generar situaciones cómicas como los estornudos repetidos o un prurito inesperado. Sin embargo, detrás de esos síntomas aparentemente poco trascendentes, se esconden importantes limitaciones en las actividades cotidianas y un notable deterioro en la calidad de vida de los pacientes con EEAA. Es muy importante que el afectado sea consciente de ello y que no se resigne a asumir que esa situación es normal en él. En un alto porcentaje de casos, la mayor parte de las restricciones que encuentran los pacientes en su vida cotidiana pueden desaparecer con un diagnóstico y tratamiento apropiados.

La influencia en las actividades cotidianas ha sido cuantificada en algunas de las EEAA más comunes, como la rinitis y el asma. En estudios desarrollados en nuestro medio, se ha podido comprobar que más del 60% admite limitaciones en la actividad física y en el trabajo, mientras que casi la tercera parte reconoce las limitaciones en la conducción de vehículos. Los pacientes con asma parecen sufrir una situación peor: hasta el 90% asumen tener limitaciones en su actividad diaria.

Una manera muy fiable de cuantificar la interferencia de la EEAA en la vida cotidiana es la utilización de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud. Estos instrumentos son un conjunto de ítems o preguntas, dirigidas a valorar la interferencia que tiene una enfermedad determinada en la calidad de vida, y que el paciente gradúa en una escala numérica de intensidad. Con este método podemos asignar valores cuantitativos fiables al deterioro de la calidad de vida. Además, podemos comparar el impacto que producen en ella enfermedades distintas, como el asma, la urticaria o la insuficiencia cardíaca. Así, se ha podido comprobar que la preocupación que experimenta el paciente por la enfermedad es similar en los que sufren rinitis y asma, en contra de lo que cabría esperar, al ser esta segunda enfermedad presumiblemente más grave. También llama la atención el hecho de que los pacientes con urticaria crónica estén más afectados que los de asma.

El estudio Alergológica 2005 nos permite comparar el deterioro de la calidad de vida en los pacientes afectados de EEAA con respecto a la población general. En la

figura 1 se puede observar como los pacientes con EEAA están dentro del 25% de individuos de la población general que peor calidad de vida relacionada con la salud presentan <sup>(7)</sup>.

El sueño resulta alterado por las EEAA de forma significativa. Si bien el hecho de que determinadas EEAA como la rinitis, el asma o la urticaria empeoran generalmente por la noche es un fenómeno bien conocido desde el principio, la repercusión de estos procesos en el descanso nocturno no se ha establecido con claridad hasta que se ha empezado a medir, de forma sistematizada, la calidad del sueño en los pacientes afectados. Los estudios realizados en rinitis alérgica

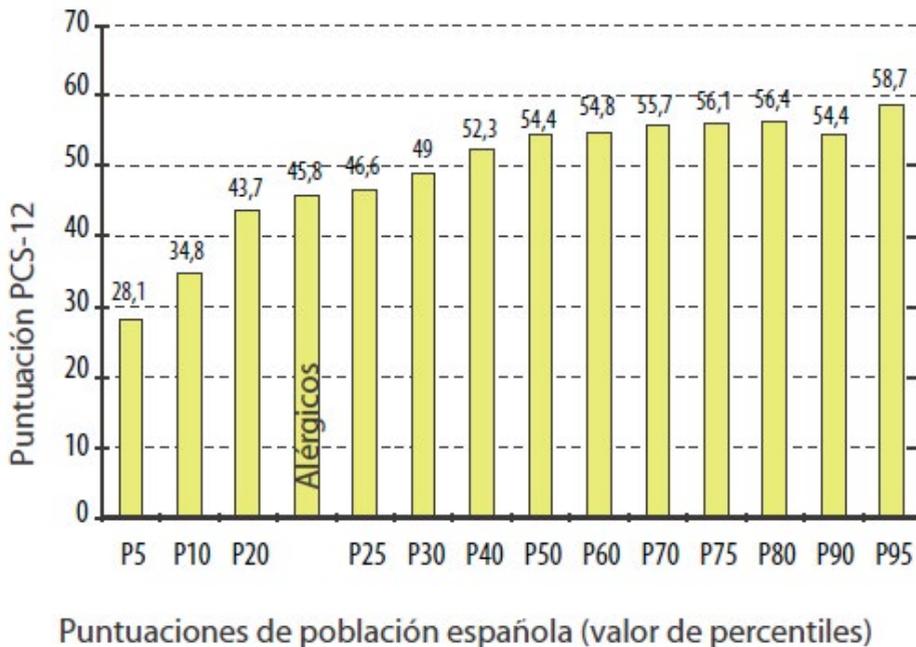


Figura 1. Impacto de las enfermedades alérgicas en la calidad de vida relacionada con la salud

han ofrecido los resultados más inesperados, y se ha podido constatar que más de la mitad de los pacientes tienen el sueño alterado y que esta alteración es más patente en los que padecen una obstrucción nasal más intensa y una mayor gravedad clínica. Precisamente, los pacientes con obstrucción nasal intensa se exponen a un mayor riesgo, casi el doble, de desarrollar pausas respiratorias mientras duermen, fenómeno conocido como síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). Por otro lado, más del 40% de los pacientes con rinitis alérgica padecen somnolencia diurna. La repercusión de todo esto en las actividades cotidianas y rendimiento laboral es evidente y la potencial propensión a sufrir más accidentes debe ser considerada. Afortunadamente, el tratamiento apropiado puede revertir de forma considerable esta afección <sup>(8)</sup>.

La rinitis alérgica, además de producir los síntomas clásicos, también se asocia a un deterioro del funcionamiento cotidiano de los pacientes. Estos pacientes pueden manifestar un grado importante de fatiga y cambios de humor, cierto deterioro de la función cognitiva, depresión y ansiedad. Por ello el deterioro de la calidad de vida y del rendimiento laboral y escolar es frecuente, especialmente con síntomas moderados/graves. Los síntomas mal controlados de la rinitis alérgica también contribuyen a una pérdida o alteración del sueño, que se puede ver incrementada por el uso de tratamientos sedantes. El grado de afectación de la rinitis alérgica en el entorno laboral es variable, pero se admite que influye de forma clara en el absentismo laboral y en la reducción de productividad, y llegan a ser uno de los factores que más contribuyen al coste total del absentismo relacionado con la salud. El tratamiento adecuado de la rinitis alérgica mejora claramente la productividad laboral <sup>(9)</sup>.

#### **4. Importancia de los alérgenos en la inducción y exacerbación de las EEAA**

El asma y la rinitis son enfermedades muy prevalentes que frecuentemente coexisten. La rinitis alérgica es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de asma. Otras afecciones nasosinusales como la poliposis y la sinusitis crónica también se asocian con frecuencia al asma, además de influir en su gravedad <sup>(10)</sup>.

La nariz es un órgano con varias funciones. La principal, probablemente, sea el acondicionamiento del aire inspirado, y la alteración de esta función se relaciona con la presencia o gravedad del asma. La mucosa nasal y bronquial comparten muchas características, si bien presentan una diferencia que es importante por su repercusión clínica: la presencia de sinusoides venosos en la nariz y de músculo liso en los bronquios. En varios estudios se ha demostrado la presencia de inflamación bronquial después de la exposición nasal a un alérgeno, así como inflamación nasal después de provocaciones bronquiales (11,12).

Diversos trabajos han demostrado la mejoría clínica y de la inflamación que ocurre en los bronquios tras el tratamiento de la rinitis con corticoides, antileucotrienos y antihistamínicos. La inmunoterapia modifica la historia natural de la enfermedad alérgica respiratoria y prevenir la aparición de asma en sujetos con rinitis. Estos hallazgos refuerzan los datos epidemiológicos y fisiopatológicos de la interrelación y sirven para recalcar la necesidad de realizar un manejo integral de la enfermedad alérgica respiratoria <sup>(1)</sup>.

La importancia de los alérgenos en el desarrollo de las EEAA se manifiesta mediante tres líneas de evidencia: existen una conexión entre sensibilización y riesgo de desarrollo de EEAA, se ha correlacionado la gravedad de la enfermedad con la intensidad de la exposición alérgica y el tratamiento alérgenos-específico (evitación alérgica e IT) es capaz de alterar la historia natural de la enfermedad en pacientes sensibilizados y conducir a su mejoría clínica. Estas evidencias nos permiten afirmar que la exposición alérgica es esencial para originar un proceso de sensibilización y una posterior inflamación persistente en el tracto respiratorio.

Aunque existen otros factores que pueden afectar a la incidencia y prevalencia de las EEAA, ninguno ha demostrado una consistencia similar a la atopia <sup>(13)</sup>, su importancia como origen de la enfermedad hace necesario incluir un estudio alergológico como parte esencial del diagnóstico etiológico y punto de partida de recomendaciones terapéuticas básicas.

Esta valoración cobra especial importancia en la población pediátrica, en la que se debe realizar una valoración objetiva del estado atópico en los primeros años de vida, mediante la cuantificación de IgE específica a alérgenos comunes tantos

alimentarios como aeroalérgenos habituales ya que, en conjunción con la presencia de otras manifestaciones atópicas (dermatitis atópica o alergia alimentaria) puede identificar a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar EEAA y facilitar un seguimiento individual que asegure una monitorización clínica y proporcione medidas profilácticas y terapéuticas adecuadas.

## 5. Bibliografía

- 1) SERRANO C., VALERO A., PICADO C. (2005) Rhinitis and Asthma: One Airway, One Disease», Arch Bronconeumol 41, pp. 569-78.
- 2) VALERO A. (2005). «Cuestionario de calidad de vida ESPRINT. Diseño y validación. Estudio de la calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis», Alergol Immunol Clin 20, pp. 53-57.
- 3) NAVARRO A. (2005). «Epidemiología de la relación rinitis-asma», Alergol Immunol Clin 20, pp. 31-34.
- 4) CHIVATO T., et al. (2002). «Allergy-Living&Learning: la percepción del paciente alérgico», Alergol Immunol 17, pp. 116-122.
- 5) BOUSQUET J., VAN C.P., KHALTAEV N. (2001) «Allergic rhinitis and its impact on asthma», J Allergy Clin Immunol 108, pp. 147- 334.
- 6) GEMA 2009 (Guía española para el manejo del asma). <http://www.gemasma.com>.
- 7) SEAIC. (2009). «Alergológica 2005», J Investig Allergol Clin Immunol 19 supl. 2, pp. 1-68.
- 8) MULLOL, J., MAURER M., BOUSQUET J. (2008). «Sleep and Allergic Rhinitis», J Investig Allergol Clin Immunol 18 <sup>(6)</sup>, PP. 415-419.
- 9) HOZ, B. et al. (2009). «Calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica: estudio comparativo con la hipertensión arterial en el ámbito de atención primaria». An. Sist. Sanit. Navar, 32 <sup>(2)</sup>, pp. 169-181.

- 10) MULLOL, J., et al. (2008). «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008). The Perspective From Spain», J Investig Allergol Clin Immunol 18, pp. 327-334.
- 11) TOGIAS A. (2000). «Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis», J Allergy Clin Immunol 106, pp.247-250.
- 12) MCCUSKER C., CHICOINE M., HAMID D., MAZER B. (2002). «Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airway disease», J Allergy Clin Immunol 110, pp.891-8.
- 13) PLATTS-MILLS, Thomas AE, et al. (2005). «Environmental factors influencing allergy and asthma», In: Allergy and asthma in modern society: A scientific approach. Karger Publishers, 2005. p. 3-15.





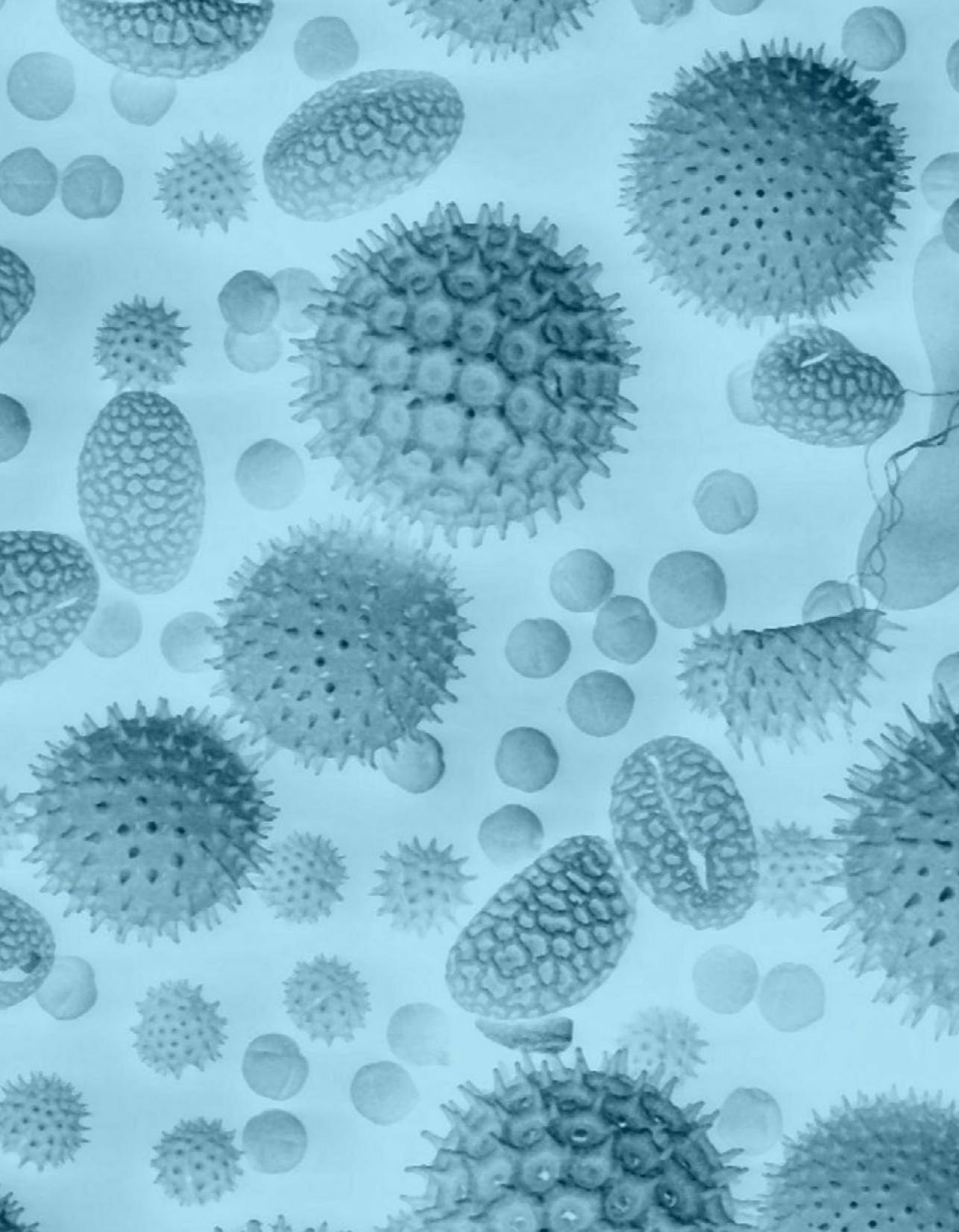


# Capítulo 5

**Adecuación del tratamiento al  
paciente asmático: Tratamiento  
escalonado para alcanzar el control**

**Juan Carlos Miralles López**

Jefe de Sección de Alergología.  
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia



## 1. Control del asma

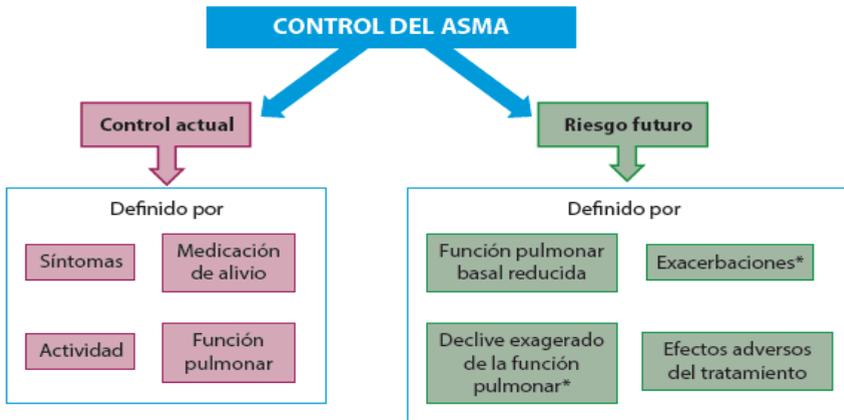
Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma se desarrollaron inicialmente a finales de los años 80 del siglo pasado, siendo Australia y Canadá los países donde se publicaron las primeras guías de manejo (1,2). En esas guías, las recomendaciones de tratamiento se consideraron de una manera escalonada, estableciéndose los pasos iniciales de tratamiento en base a una estimación de la gravedad del asma del paciente.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (3) es una iniciativa desarrollada en los inicios de los años 90, bajo los auspicios del National Heart, Lung and Blood Institute del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y la OMS. Su propósito inicial era desarrollar guías para el diagnóstico y manejo del asma que fueran aplicables tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, porque hasta ese momento las guías habían sido específicas de cada país. Las guías han sido muy consistentes en los objetivos de tratamiento, en identificar qué significa el control ideal del asma y en una aproximación escalonada para aumentar o reducir la medicación necesaria para mantener el control del paciente.

La declaración de la American Thoracic Society European Respiratory Society (ATS/ERS) sobre control del asma, define el control como “el grado en el que las manifestaciones del asma son reducidas o evitadas por el tratamiento” (4). La definición es posteriormente clasificada en dos componentes o dominios: control actual y riesgo futuro (Figura 1) (5).

Dentro del dominio control actual, el control quedaría definido por la capacidad de prevenir la presencia de síntomas diurnos y nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico; y, por último, satisfacer las expectativas del paciente con respecto a los cuidados que recibe.

Con respecto al dominio riesgo futuro, el control incluye la ausencia de exacerbaciones, evitar que la función pulmonar se vea alterada y prevenir la pérdida acelerada de función pulmonar, y, por último, la ausencia de efectos adversos con la farmacoterapia.



**Figura 1. Componentes que conforman y determinan el grado de control (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)**

Las exacerbaciones (6), habitualmente referidas como ataques de asma, crisis de broncoespasmo o asma aguda, son episodios de aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, o una combinación de ellos en los que el paciente siente la necesidad de un cambio rápido en la medicación. Varían en el inicio, desde minutos u horas hasta 2 semanas, y en el tiempo de resolución. Las exacerbaciones del asma se pueden considerar como el principal componente para establecer el control de la enfermedad (componente riesgo futuro).

Las exacerbaciones se pueden clasificar en:

1. Graves: requieren tratamiento urgente para evitar la hospitalización, incluso la muerte. Suelen ser un marcador de mal control del asma. Deben de incluir, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Uso de glucocorticoides (GC) sistémicos o un incremento de la dosis de mantenimiento de los GC orales, al menos durante 3 días consecutivos u
- Hospitalización o visita a urgencias debido a asma, requiriendo GC sistémicos.

2. Moderadas: exacerbaciones que precisan un cambio temporal en el tratamiento para evitar que evolucione a una exacerbación grave. Incluyen uno o más de los criterios siguientes durante 2 o más días consecutivos:

- Deterioro de los síntomas.
- Deterioro de la función pulmonar.
- Mayor uso de la medicación de rescate.

Las visitas a urgencias que no requieran GC sistémicos se clasifican como exacerbaciones moderadas.

Las exacerbaciones leves no se consideran con entidad propia, por no diferir de un empeoramiento del control.

Los principales desencadenantes de las exacerbaciones son los virus (sobre todo los rinovirus), seguidos de los alérgenos, algunos contaminantes ambientales, diversas sustancias sensibilizantes o irritantes presentes en el medio laboral, y ciertos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los beta-bloqueantes.

## 2. Gravedad y Control

El concepto de control del asma siempre ha existido en las guías de tratamiento. Sin embargo a menudo se confunden los términos “control del asma” y “gravedad del asma”. Se percibía que asma bien controlada era sinónimo de asma leve y asma mal controlada de asma grave. Esta percepción no es correcta (7). Gravedad es la intensidad de la enfermedad antes del tratamiento y control es el grado de respuesta al tratamiento. Los pacientes con asma severa, si están adecuadamente tratados, pueden estar bien controlados, y los pacientes con asma leve, si no siguen las guías de tratamiento, tendrán un asma mal controlada. Los objetivos del manejo del asma son los mismos para todos los grados de severidad del asma; aunque los pacientes con asma grave serán a menudo más difíciles de controlar con la intervención, un tratamiento efectivo puede potencialmente controlar totalmente a pacientes con asma severa.

En la presentación inicial de la enfermedad, si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento, se debe valorar la gravedad basándonos en la presencia de síntomas diurnos, despertares nocturnos, uso de medicación de rescate, limitación de la actividad, función pulmonar y número de exacerbaciones, para después clasificarlo en asma intermitente, persistente leve, persistente moderada o persistente grave (Tabla 1), e instaurar el tratamiento farmacológico adecuado según el nivel de gravedad. Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad viene determinada por el escalón terapéutico que precise el paciente para lograr el control (6).

Atendiendo al grado de control se clasifica en Bien Controlada, Parcialmente Controlada y Mal Controlada (Tabla 2).

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio</b> (agonista $\beta_2$ -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
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar</b> (FEV <sub>1</sub> o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

**Tabla 1. Clasificación del asma en función de la gravedad (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)**

### 3. Medición del control

El control del asma se ha medido de diferentes maneras. El primer estudio que utilizó el control del asma como el resultado primario fue el estudio GOAL (Gaining optimal Asthma ControlL) (8), que utilizó una escala de categorías para identificar el asma totalmente controlada o bien controlada. GINA utiliza una escala ligeramente diferente para identificar asma controlada, parcialmente controlada o no controlada. Estas escalas se han desarrollado sobre la base de la opinión de expertos. Hay también una serie de escalas numéricas validadas desarrolladas para cuantificar el control del asma. Entre estas se encuentran el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) (9) (Anexo 1) y el Test de Control del Asma (ACT) (10) (Anexo 2).

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Sintomas 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	
Sintomas 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 <sub>1</sub> - PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma. SABA: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

El más utilizado de estos instrumentos de evaluación en ensayos clínicos hasta la fecha es el ACQ, que fue desarrollado utilizando la opinión de expertos y originalmente contenía 7 ítems, aunque se ha validado una versión de 5 ítems (ACQ-5) (Anexo 3) para su uso en ensayos clínicos y epidemiológicos (11). Una de las principales carencias de estos cuestionarios es que ninguno evalúa las exacerbaciones de forma adecuada, siendo estas de gran importancia en la definición del control. El ACQ-5 y el ACT tampoco valoran la función pulmonar.

Los criterios GINA o GOAL para el control del asma proporcionan resultados similares, pero el ACQ-5 es más sensible a los cambios en un ensayo clínico que una escala categórica.

Otros cuestionarios menos utilizados en la práctica clínica incluyen el Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) y el Asthma Control Scoring System. También se han desarrollado cuestionarios específicos para niños, como el Asthma Quiz for Kidz, el Pediatric Asthma Control Tool, el ATAQ for children and adolescents, el Childhood Asthma Control Test (c-ACT) y, en España, el Cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN) (5).

Este manejo del asma, con el control como principal objetivo del tratamiento, es más fácil de implementar. Después de una valoración inicial tras la que se decide el tratamiento necesario, el paciente es evaluado en la siguiente visita donde se decide si se ha alcanzado el control, en cuyo caso el tratamiento es continuado o reducido, o si no se ha alcanzado, en cuyo caso el tratamiento será aumentado.

El mejor resultado posible para el paciente es alcanzar el control total del asma, estando el paciente asintomático todo el tiempo, con función pulmonar normal, sin limitación de la actividad ni efectos secundarios de la medicación. Sin embargo, no todos los pacientes alcanzan ese grado de control, por lo que en estos casos se recomienda acordar con el paciente un nivel tolerable máximo de síntomas asmáticos (el control parcial puede ser un objetivo más realista).

A pesar de las guías, el mal control del asma sigue siendo muy prevalente. Una encuesta paneuropea transversal reciente (12) encontró que en 2008, el 57% de los asmáticos adultos tenía 'asma no bien controlada' medida con un instrumento validado de síntomas. En un estudio realizado en 36 Consultas de Medicina

de Familia de Reino Unido, Precio y cols. (13) encontraron que el 36,5% de los pacientes tenía una puntuación en el Cuestionario de control del asma (ACQ) mayor de 1,5, indicativo de un mal control del asma, y el 14,2% había recibido uno o más ciclos de corticosteroides orales en los 12 meses anteriores. En un estudio utilizando el Sistema de registro de vinculación PHARMO en Holanda, Breekveldt-Postma(14) observó, en un estudio limitado a los pacientes con asma grave, que el 17% de los pacientes mostró mal control del asma, con los costes relacionados con hospitalizaciones por asma y el exceso de terapias superiores a 10.000 € por paciente y año. En un reciente estudio estadounidense, Guilbert y cols. (15) publican que en comparación con los asmáticos adultos con asma bien controlado, durante un período de 9 meses, los adultos con asma no bien controlada tenían menor calidad de vida, tenían un riesgo 3 veces mayor de visitar al médico por asma y tenían 10 veces más riesgo de asistir al servicio de urgencias por asma.

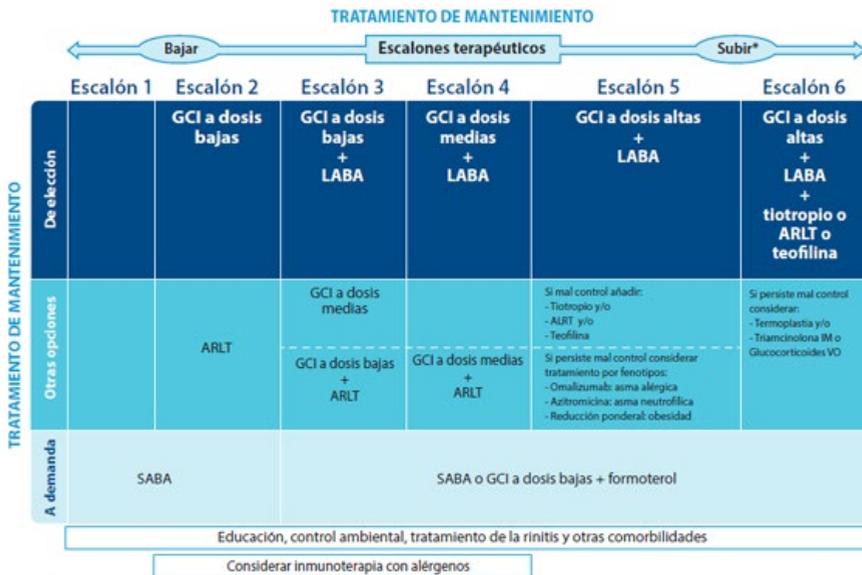
#### 4. Tratamiento escalonado para alcanzar el control

El tratamiento del asma debe seguir un plan global, consensuado entre el médico y el paciente (y eventualmente su familia), en el que deben quedar claros los objetivos, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. La diferenciación de los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones.

El tratamiento se ajusta de forma continua, con el fin de que el paciente esté siempre controlado. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe ser evaluado de forma objetiva, que se trata al paciente para alcanzar el control, y que se le revisa periódicamente para mantenerlo. Es decir, si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Si el asma ha estado controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento puede reducirse paulatinamente con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas que son necesarias para mantener el control (5).

Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2-adrenérgicos de acción larga (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab). La teofilina de liberación retardada se utiliza menos debido a sus efectos secundarios y su estrecho margen terapéutico.



\*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es

**Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.**

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta.

**Figura 2. Tratamiento escalonado del asma según GEMA (Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)**

Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas b2-adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (de elección) y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

En la Figura 2 podemos ver el tratamiento escalonado del asma según GEMA y en la Figura 3 según GINA. Describiremos a continuación el tratamiento escalonado según GEMA.

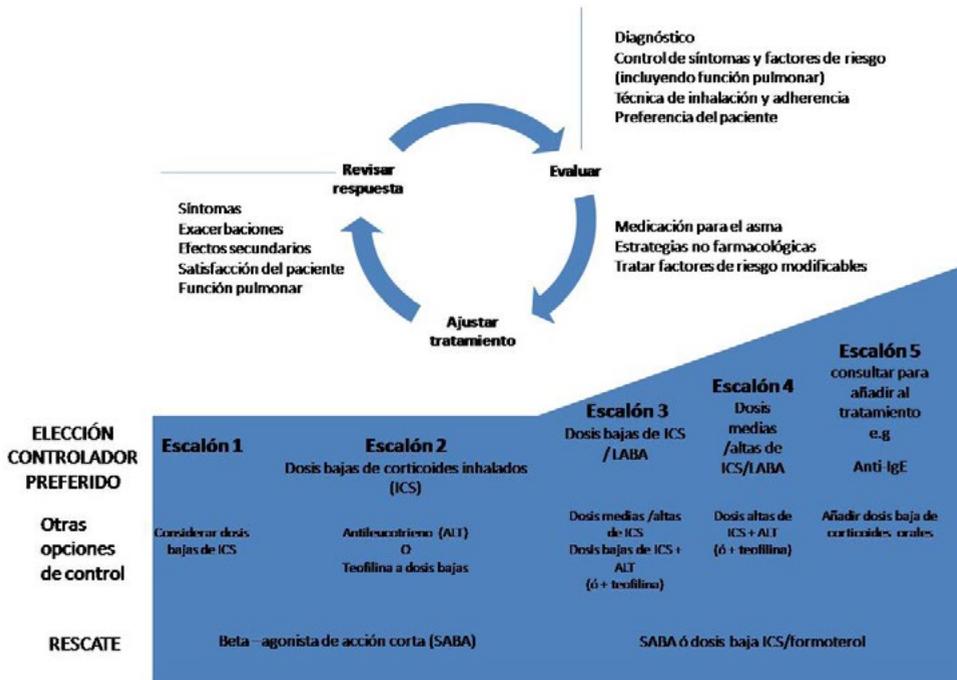


Figura 3. Tratamiento escalonado del asma según GINA (Fuente: Global Initiative for Asthma –GINA 2014)

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

**Tabla 3. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados**  
(Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 4.0)

Las recomendaciones de tratamiento para los escalones 1 a 3 se han derivado de ensayos bien diseñados, aleatorizados y controlados con placebo. Aunque en la actualidad existe discusión en el escalón 3 en cuanto a si es mejor una dosis media de GCI versus una dosis baja de GCI más un b-agonista de acción prolongada (LABA), estas preocupaciones se deben principalmente a un problema de seguridad percibida con los LABA, puesto que la mayor efectividad de la terapia de combinación dispone de una documentada evidencia. Los pasos de los escalones 4 a 6, sobre todo los 2 últimos no están tan bien definidos (16)

En cada escalón, hay una opción preferida y se identifican otras opciones alternativas. El escalón 1 es la utilización de un  $\beta$ 2-agonista inhalado de acción rápida según sea necesario. Los otros 4 escalones de tratamiento incluyen una opción de controlador, que van desde los GCI en dosis bajas como la opción de tratamiento preferida en el escalón 2 hasta combinaciones de GCI de dosis altas y LABA más corticosteroides orales en el escalón 5. Una vez que el nivel de control del asma se ha establecido, debe considerarse la posibilidad de reducir la cantidad de tratamiento, por el contrario, si el asma no está controlada, el tratamiento necesita ser incrementado hasta el paso siguiente.

La terapia de control más eficaz para el asma son los GCI. Las dosis bajas de GCI (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona) pueden proporcionar a menudo un buen control del asma en niños y adultos (17), y este enfoque sigue siendo la recomendación de tratamiento para el **escalón 2**. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesonida o equivalente. La dosis equipotente de los GCI utilizados se muestra en la Tabla 3.

No hay evidencia convincente de que el uso regular de la terapia de combinación con GCI y LABA inhalado proporciona ningún beneficio adicional para los pacientes más leves. El tratamiento con GCI no solo mejora el control actual del asma, sino que reduce en gran medida el riesgo de exacerbaciones graves del asma, que se asocian con una disminución acelerada de la función pulmonar (18).

Otra cuestión que debe tenerse en cuenta al tomar una decisión de iniciar el tratamiento con GCI en asma leve es el potencial de efectos secundarios. Hay una gran cantidad de datos que demuestran la seguridad de estas dosis bajas, aún utilizadas a largo plazo, en los adultos (19). Sin embargo, se ha demostrado una reducción significativa en la velocidad de crecimiento con dosis bajas de GCI en niños (18). Es poco probable que esto tenga algún efecto sobre la altura final de estos niños, ya que el único estudio en que ha seguido a los niños tratados con GCI hasta la altura definitiva, no mostró ningún efecto perjudicial, incluso con una dosis diaria moderada de GCI (20).

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) son otro tratamiento en el escalón 2, pero son menos eficaces que los corticoesteroides inhalados a dosis bajas (21). Hay considerables diferencias individuales en la respuesta a ARLT. Mientras que los GCI mejoran casi todos los resultados de asma más que los ARLT, puede haber algunos pacientes que muestren una mayor respuesta a los ARLT, aunque actualmente no es posible identificar con precisión estos respondedores basándose en sus características clínicas, fisiológicas o farmacogenómicas.

En el **escalón 3** tenemos tres posibilidades de tratamiento para aquellos pacientes no controlados en el escalón anterior: asociar un LABA a los GCI a dosis bajas, asociar un ARLT o subir los GCI a dosis medias. La opción preferida es

asociar un LABA a los GCI a dosis bajas, porque este tratamiento combinado ha demostrado mejorar todos los indicadores de control del asma con respecto a los GCI solos (22).

Una revisión Cochrane de 2006 (23) demostró que añadir LABA a los GCI era superior a añadir ARLT, con un menor número de exacerbaciones y mejoría de otros parámetros como síntomas, calidad de vida o Peak-Flow.

Hay evidencia de que elevar las dosis de GCI es eficaz en el escalón 3 de tratamiento, aunque aumentaría la preocupación por la presencia de efectos secundarios como disfonía, aftas, efectos sobre la velocidad de crecimiento, supresión adrenal y osteoporosis. En una revisión Cochrane de 2001 de 24 estudios de pacientes con asma moderada-severa, budesonida 800 µg tenía una importante reducción de retiradas del estudio debidas a exacerbaciones de asma en comparación con los que recibieron 200 µg/día, aunque no hubo diferencias clínicamente significativas a través de un intervalo de dosis desde 200 hasta 1.600 µg en la tasa de flujo espiratorio máximo matutino, el FEV<sub>1</sub>, el uso de medicación de rescate o escore de síntomas (24).

Otra estrategia de tratamiento descrita para pacientes de escalones 3 o mayores es el uso de un inhalador que contenga la combinación de Budesonida y Formoterol, tanto de mantenimiento como de rescate, lo que ha demostrado reducir el riesgo de exacerbaciones graves de asma cuando se comparó con otras estrategias, asociado con una reducción del uso de corticoides orales (25).

En el **escalón 4** el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis medias con un LABA. Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un GCI a dosis medias, con un ARLT, aunque la adición del LABA al GCI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar (5).

El **escalón 5** consiste en aumentar la dosis de GCI hasta una dosis alta en combinación con un LABA. Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, como ARLT o teofilinas de liberación retardada, aunque con estas últimas los efectos secundarios y toxicidad pueden ser significativos, recomendándose la monitorización de la concentración sérica.

En los pacientes con asma mal controlada a pesar del uso de GCI y LABA, la adición de tiotropio aumenta significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave y proporciona una modesta broncodilatación sostenida (26).

En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de GCI y LABA, otra potencial opción de tratamiento es omalizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra la inmunoglobulina E (IgE). Cuando se compara con el placebo en pacientes con dosis moderadas a altas de corticosteroides inhalados, omalizumab reduce las exacerbaciones del asma (27) y los síntomas (28), mejorando el control global de la enfermedad.

Aunque se ha postulado que los antibióticos macrólidos, y en concreto la azitromicina administrada a dosis bajas durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, en la actualidad, el uso de macrólidos en el asma crónica no está justificado (29).

Finalmente, en el **escalón 6**, en aquellos pacientes que no responden a dosis altas de GCI en combinación con un LABA, con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab) y cuyo asma permanezca mal controlada debe considerarse la adición de glucocorticoides orales, siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible, aunque se asocian con efectos adversos, en ocasiones graves.

Otros posibles tratamientos en este escalón serían glucocorticoides parenterales o termoplastia endobronquial.

## 5. Reducción del tratamiento una vez alcanzado el control

Un componente muy importante de las recomendaciones de la GINA es la recomendación de que, una vez que se ha logrado el control del asma, el tratamiento se disminuya para identificar las mejores opciones de tratamiento y las dosis adecuadas para cada paciente. Hay muchos menos estudios disponibles sobre la mejor manera de bajar el tratamiento que sobre la intensificación del tratamiento. La evidencia disponible, sin embargo, sugiere que cuando el asma

está controlada con GCI en dosis bajas, se recomienda utilizar una dosis diaria, cuando se están utilizando dosis medias-altas debe intentarse una reducción del 50% de la dosis en intervalos de 3 meses(30); cuando se utiliza una combinación de GCI / LABA, la dosis de GCI se debe reducir en un 50%, mientras se mantiene la dosis de la LABA (31). Si con dosis bajas de GCI / LABA se sigue manteniendo el control del asma, el LABA puede interrumpirse.

## 6. Bibliografía

- 1) WOOLCOCK A.J., RUBINFIELD A.R., SEALE J.P., et.al. (1989). «Thoracic society of Australia and New Zealand. Asthma management plan», Med J Aust 151, pp. 650-653.
- 2) HARGREAVE F.E., DOLOVICH J., NEWHOUSE M.T. (1990). «The assessment and treatment of asthma: a conference report», J Allergy Clin Immunol 85, pp. 1098-1111.
- 3) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 4) REDDEL, H. K., et al (2009). «An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice», American journal of respiratory and critical care medicine 180 (1), pp. 59-99.
- 5) PLAZA, V., et al. (2015), «GEMA 4.0. Guidelines for Asthma Management», Arch Bronconeumol 51, Suppl 1, pp. 2-54.
- 6) QUIRCE GANCEDO S. (2013). «Estimación del nivel de control en las formas graves de asma», en: Plaza Moral V, López Viña A, Quirce Gancedo S. (ed), Asma grave y asma de control difícil, Saned, Madrid, pp. 129-153.
- 7) COCKCROFT D.W., SWYSTUN V.A. (1996). «Asthma control versus asthma severity», J Allergy Clin Immunol 98, pp. 1016-1018.
- 8) BATEMAN E.D., BOUSHEY H.A., BOUSQUET J, et al. (2004). «GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The

Gaining Optimal Asthma Control study», *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 836-844.

9) JUNIPER, E. F., GUYATT, G. H., FERRIE, P. J., & KING, D. R. (1999). «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control», *European Respiratory Journal* 14(4), pp. 902-907.

10) NATHAN, R. A., SORKNESS, C. A., KOSINSKI, M., SCHATZ, M., LI, J. T., MARCUS, P., & PENDERGRAFT, T. B. (2004). «Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113(1), pp. 59-65.

11) JUNIPER, E. F., O'BYRNE, P. M., & ROBERTS, J. N. (2001). «Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue  $\beta$  2-agonist use? », *Respiratory medicine* 95(5), pp. 319-323.

12) DEMOLY, P., GUERON, B., ANNUNZIATA, K., ADAMEK, L., & WALTERS, R. D. (2010). «Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey», *European Respiratory Review* 19(116), pp. 150-157.

13) PRICE, D., HORNE, R., RYAN, D., FREEMAN, D., & LEE, A. (2006). «ABS74: Large variations in asthma control between UK general practices participating in the asthma control, concordance and tolerance (ACCT) Initiative», *Primary Care Respiratory Journal* 15, pp. 206-206.

14) BREEKVELDT-POSTMA, N. S., ERKENS, J. A., AALBERS, R., VAN DE VEN, M. J., LAMMERS, J. W. J., & HERINGS, R. M. (2008). «Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma—a PHARMO study», *Current medical research and opinion* 24(4), pp. 975-983.

15) GUILBERT, T. W., GARRIS, C., JHINGRAN, P., BONAFEDE, M., TOMASZEWSKI, K. J., BONUS, T., & SCHATZ, M. (2011). «Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life», *Journal of Asthma* 48(2), pp.126-132.

16) BUSSE, W. W. (2011). «Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps», *Journal of allergy and clinical immunology* 128(4), 740-750.

17) O'BYRNE, P. M., BARNES, P. J., RODRIGUEZ-ROISIN, R., RUNNERSTROM, E. V. A., SANDSTROM, T., SVENSSON, K., & TATTERSFIELD, A. (2001). «Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164(8), pp. 1392-1397.

18) PAUWELS, R. A., PEDERSEN, S., BUSSE, W. W., TAN, W. C., CHEN, Y. Z., OHLSSON, S. V., & O'BYRNE, P. M. (2003). «Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial», *The Lancet* 361(9363), pp.1071-1076.

19) BARNES, P. J., PEDERSEN, S., & BUSSE, W. W. (1998). «Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(3), S1-S53.

20) AGERTOFT, L., & PEDERSEN, S. (2000). «Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma», *New England Journal of Medicine* 343(15), pp. 1064-1069.

21) DRAZEN, J. M., ISRAEL, E., & O'BYRNE, P. M. (1999). «Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway», *New England Journal of Medicine* 340(3), pp.197-206.

22) O'BYRNE, P. M., NAYA, I. P., KALLEN, A., POSTMA, D. S., & BARNES, P. J. (2008). «Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists in achieving asthma control», *CHEST Journal* 134(6), pp. 1192-1199.

23) DUCHARME, F. M., LASSERSON, T. J., & CATES, C. J. (2006). «Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma», *The Cochrane Library*.

24) ADAMS, N. P., BESTALL, J. C., & JONES, P. (2000). «Budesonide at different doses for chronic asthma», *The Cochrane Library*.

25) RABE, K. F., ATIENZA, T., MAGYAR, P., LARSSON, P., JORUP, C., & LALLOO, U. G. (2006). «Effect of budesonide in combination with formoterol for

reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study», *The Lancet* 368(9537), pp. 744-753.

26) KERSTJENS, H. A., ENGEL, M., DAHL, R., PAGGIARO, P., BECK, E., VANDEWALKER, M., & BATEMAN, E. D. (2012). «Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy», *New England Journal of Medicine* 367(13), pp. 1198-1207.

27) NORMANSELL, R., WALKER, S., MILAN, S. J., WALTERS, E. H., & NAIR, P. (2014). «Omalizumab for asthma in adults and children», *The Cochrane Library*.

28) BUSSE, W. W., MASSANARI, M., KIANIFARD, F., & GEBA, G. P. (2007). «Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis», *Current medical research and opinion*, 23(10), 2379-2386.

29) WONG, E. H., PORTER, J. D., EDWARDS, M. R., & JOHNSTON, S. L. (2014). «The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions», *The Lancet Respiratory Medicine* 2(8), pp. 657-670.

30) HAWKINS, G., MCMAHON, A. D., TWADDLE, S., WOOD, S. F., FORD, I., & THOMSON, N. C. (2003). «Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial», *BMj* 326(7399), pp. 1115.

31) BATEMAN, E. D., JACQUES, L., GOLDFRAD, C., ATIENZA, T., MIHAESCU, T., & DUGGAN, M. (2006). «Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117(3), pp. 563-570.

## Anexo 1. Cuestionario de Control del Asma (ACQ)

Circle the number of the response that best describes how you have been during the past week

- |  |  |
|--|--|
| 1. On average, during the past week, how often were you <b>woken by your asthma</b> during the night?                            | 0 Never<br>1 Hardly ever<br>2 A few minutes<br>3 Several times<br>4 Many times<br>5 A great many times<br>6 Unable to sleep because of asthma                            |
| 2. On average, during the past week, how <b>bad were your asthma symptoms when you woke up</b> in the morning?                   | 0 No symptoms<br>1 Very mild symptoms<br>2 Mild symptoms<br>3 Moderate symptoms<br>4 Quite severe symptoms<br>5 Severe symptoms<br>6 Very severe symptoms                |
| 3. In general, during the past week, how <b>limited were you in your activities</b> because of your asthma?                      | 0 Not limited at all<br>1 Very slightly limited<br>2 Slightly limited<br>3 Moderately limited<br>4 Very limited<br>5 Extremely limited<br>6 Totally limited              |
| 4. In general, during the past week, how much <b>shortness of breath</b> did you experience because of your asthma?              | 0 None<br>1 A very little<br>2 A little<br>3 A moderate amount<br>4 Quite a lot<br>5 A great deal<br>6 A very great deal   |
| 5. In general, during the past week, how much of the time did you <b>wheeze</b> ?  | 0 Not at all<br>1 Hardly any of the time<br>2 A little of the time<br>3 A moderate amount of the time<br>4 A lot of the time<br>5 Most of the time<br>6 All the time     |
| 6. On average, during the past week, how many <b>puffs of short-acting bronchodilator</b> (eg. Ventolin) have you used each day? | 0 None<br>1 1-2 puffs most days<br>2 3-4 puffs most days<br>3 5-8 puffs most days<br>4 9-12 puffs most days<br>5 13-16 puffs most days<br>6 More than 16 puffs most days |

To be completed by a member of the clinic staff

- |  |                  |
|--|------------------|
| 7. FEV <sub>1</sub> pre-bronchodilator: .....          | 0 >95% predicted |
| FEV <sub>1</sub> predicted .....                       | 1 95-90%         |
| FEV <sub>1</sub> % predicted .....                     | 2 89-80%         |
| (Record actual values on the dotted lines              | 3 79-70%         |
| and score the FEV <sub>1</sub> % predicted in the next | 4 69-60%         |
| column)  | 5 59-50%         |
|  | 6 <50% predicted |

## Anexo 2. Test de Control del Asma

# Test de Control del Asma



Conozca su puntuación del asma (ACT™)

1. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿cuánto tiempo le ha impedido el **asma** completar sus actividades habituales en el trabajo, los estudios o el hogar?

Siempre <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	A veces <input type="radio"/>	Pocas veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	--
2. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

Más de una vez al día <input type="radio"/>	Una vez al día <input type="radio"/>	De 3 a 6 veces por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces por semana <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--------------------------------------	---	--	-----------------------------	--
3. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de **asma** (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

4 noches o más por semana <input type="radio"/>	De 2 a 3 noches por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--	--	---------------------------------------	-----------------------------	--
4. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej., Salbutamol , Ventolin®, Terbasmin®)?

3 veces o más al día <input type="radio"/>	1 ó 2 veces al día <input type="radio"/>	2 ó 3 veces por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana o menos <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
--	--	--	--	-----------------------------	--
5. ¿Hasta qué punto diría que su **asma** ha estado controlada durante las **últimas 4 semanas** ?

Nada controlada <input type="radio"/>	Mal controlada <input type="radio"/>	Algo controlada <input type="radio"/>	Bien controlada <input type="radio"/>	Totalmente controlada <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---	--

## Anexo 3. ACQ-5

### ACQ: Cuestionario de control de asma

Este cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6.

Se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado:

Menos o igual a 0,75 : Control adecuado del asma

De 0,75 a 1,50 : Asma parcialmente controlada

Más de 1,50 : Control inadecuado del asma

- |  |  |
|--|--|
| 1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?                       | 0 : Nunca<br>1 : Casi nunca<br>2 : Unas pocas veces<br>3 : Varias veces<br>4 : Muchas veces<br>5 : Muchísimas veces<br>6 : Incapaz de dormir, debido al asma                         |
| 2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas<br>1 : Síntomas muy ligeros<br>2 : Síntomas ligeros<br>3 : Síntomas moderados<br>4 : Síntomas bastante graves<br>5 : Síntomas graves<br>6 : Síntomas muy graves |
| 3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?                             | 0 : Nada limitado<br>1 : Muy poco limitado<br>2 : Poco limitado<br>3 : Moderadamente limitado<br>4 : Muy limitado<br>5 : Extremadamente limitado<br>6 : Totalmente limitado          |
| 4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?                       | 0 : Nada en absoluto<br>1 : Muy poco<br>2 : Un poco<br>3 : Moderadamente<br>4 : Bastante<br>5 : Mucho<br>6 : Muchísimo   |
| 5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?                                | 0 : Nunca<br>1 : Casi nunca<br>2 : Poco tiempo<br>3 : Parte del tiempo<br>4 : Mucho tiempo<br>5 : Casi siempre<br>6 : Siempre  |





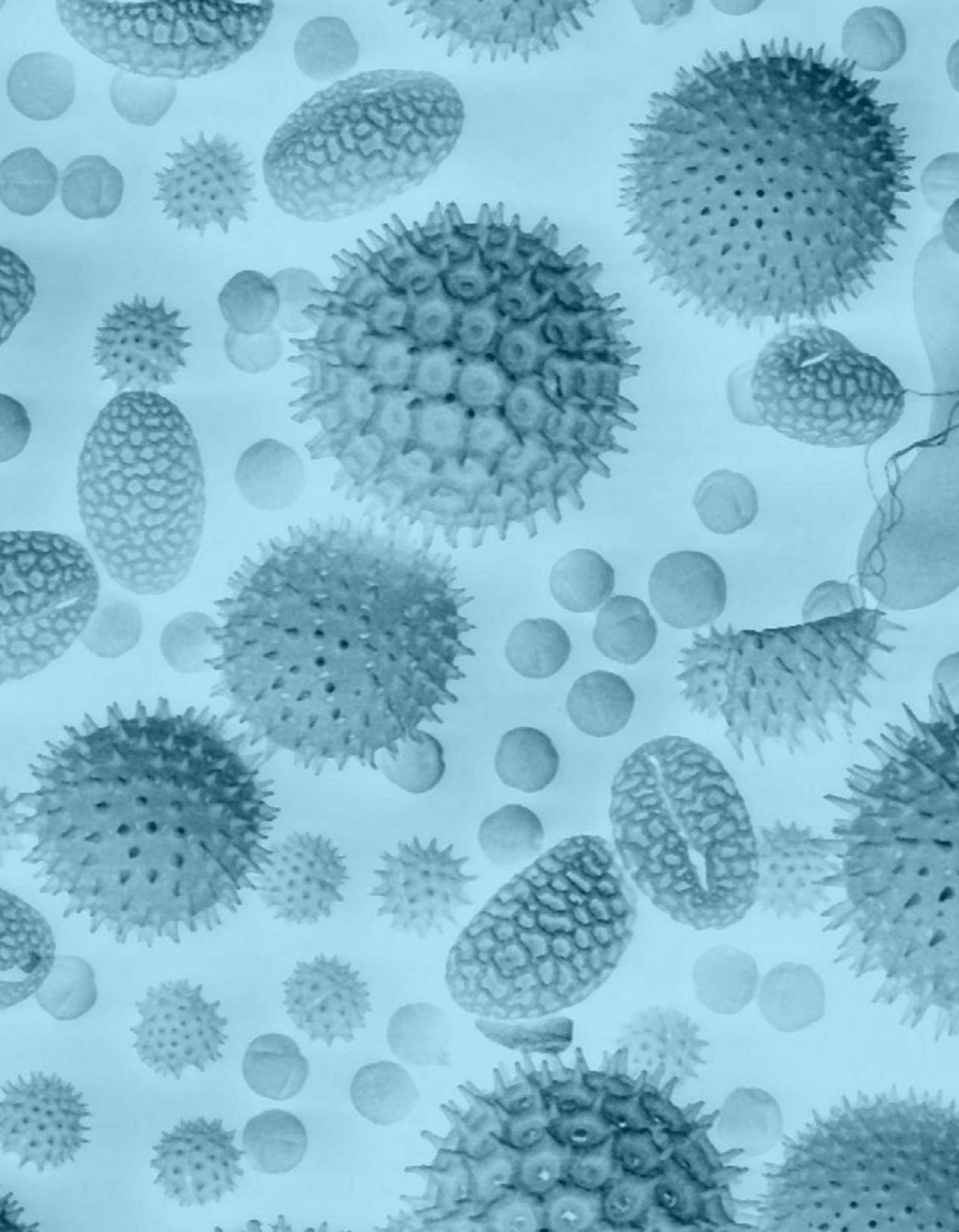


# Capítulo 6

## ¿Qué hacer durante un ataque de asma?: Protocolos de actuación

**Juan Carlos Miralles López**

Jefe de Sección de Alergología.  
Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia



## 1. Introducción

Las exacerbaciones (agudizaciones, ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por aumento de disnea, tos, opresión torácica y sibilancias, asociado a una disminución del flujo espiratorio (PEF o FEV1) (1). Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos (2): las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes. Las de instauración lenta (más del 80 % de las que acuden a Urgencias) se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por incumplimiento terapéutico; el mecanismo fundamental del deterioro es la inflamación y la respuesta al tratamiento es también lenta. Mientras que las de instauración rápida se deben a alérgenos inhalados, fármacos (AINE o  $\beta$ -bloqueantes), alimentos (por alergia alimentaria, especialmente, leche y huevo en la infancia y panalérgenos relacionados con proteínas transportadoras de lípidos en frutos secos, frutas y vegetales; o por aditivos y conservantes) o estrés emocional; el mecanismo es la broncoconstricción y, aunque tienen una mayor gravedad inicial (con mayor riesgo de intubación y muerte), la respuesta al tratamiento es más favorable y rápida.

La intensidad de las exacerbaciones es variable cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente, y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida. Los factores que incrementan la probabilidad de padecer crisis de asma de riesgo vital se muestran en la tabla 1.

Se puede hacer un diagnóstico de Asma Potencialmente Fatal cuando está presente uno de los siguientes criterios (3):

1. Historia de intubación endotraqueal por asma.
2. Acidosis respiratoria aguda ( $\text{pH} < 7,35$ ) o fallo respiratorio debido a asma.
3. Dos o más episodios de neumotórax o neumomediastino debidos a asma.
4. Dos o más episodios de asma agudo severo a pesar del uso de corticoides orales a largo plazo y de otras medicaciones antiasmáticas.

- 1.- Episodios previos de ingreso en UCI, o intubación/ventilación mecánica.
- 2.- Hospitalizaciones frecuentes en el año previo.
- 3.- Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo.
- 4.- Rasgos (alexitimia), trastornos psicológicos (actitudes de negación) o enfermedades psiquiátricas (depresión) que dificulten la adhesión al tratamiento.
- 5.- Comorbilidad cardiovascular.
- 6.- Abuso de agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.
- 7.- Instauración súbita de la crisis.
- 8.- Pacientes sin control periódico de su enfermedad.

Tabla 1. Factores que predisponen al asma de riesgo vital (Fuente GEMA 4.0)

	Crisis leve	Crisis moderada-grave	Parada respiratoria
<b>Disnea</b>	Leve	Moderada-intensa	Muy intensa
<b>Habla</b>	Párrafos	Frases-palabras	
<b>Frecuencia respiratoria (x')</b>	Aumentada	> 20-30	
<b>Frecuencia cardiaca (x')</b>	< 100	> 100-120	Bradicardia
<b>Uso musculatura accesoria</b>	Ausente	Presente	Movimiento paradójico toracoabdominal
<b>Sibilancias</b>	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
<b>Nivel de conciencia</b>	Normal	Normal	Disminuido
<b>Pulso paradójico</b>	Ausente	> 10-25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)
<b>FEV<sub>1</sub> o PEF (valores referencia)</b>	> 70 %	< 70 %	
<b>SaO<sub>2</sub> ( %)</b>	> 95 %	90-95 %	< 90 %
<b>PaO<sub>2</sub> mm Hg</b>	Normal	80-60	< 60
<b>PaCO<sub>2</sub> mm Hg</b>	< 40	> 40	> 40

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxihemoglobina; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico.

Tabla 2. Evaluación de la gravedad de la exacerbación asmática (Fuente GEMA 4.0)

## 2. Evaluación de la gravedad

La valoración de la crisis se realiza en dos etapas (2):

Inicial (o estática). Sus objetivos son: identificar a los pacientes con factores de riesgo vital (Tabla 1); identificar los signos y síntomas de compromiso vital (Tabla 2); y medir de forma objetiva el grado de obstrucción al flujo aéreo mediante la determinación del FEV1 o del PEF y su repercusión en el intercambio gaseoso.

Tras la respuesta al tratamiento (o evaluación dinámica). Sus objetivos son: comparar los cambios obtenidos en el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales; y valorar la necesidad de efectuar otras exploraciones diagnósticas.

El tratamiento debe comenzar coincidiendo con la evaluación inicial del paciente (4):

### Anamnesis

Deben recogerse:

- Momento de inicio y causa (si se conoce) de la exacerbación actual.
- Gravedad de los síntomas asmáticos, incluida cualquier limitación del ejercicio o alteración del sueño.
- Cualquier síntoma de anafilaxia.
- Factores predisponentes al asma de riesgo vital (Tabla 1).
- Todas las medicaciones sintomáticas y de control anuales, incluidas las dosis y dispositivos prescritos, el patrón de adherencia, cualquier cambio reciente de la dosis y la respuesta al tratamiento actual.

### Exploración Física

La exploración física debe evaluar lo siguiente:

-Signos de gravedad de la exacerbación (Tabla 2) y constantes vitales (por ejemplo nivel de conciencia, temperatura, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, capacidad de completar frases, uso de la musculatura accesoria).

-Factores de complicación, por ejemplo anafilaxia, neumonía, atelectasia, neumotórax o neumomediastino.

-Signos de otros trastornos alternativos que pudieran explicar la dificultad respiratoria aguda, como insuficiencia cardíaca, disfunción de vías aéreas altas, inhalación de cuerpo extraño o embolia pulmonar.

## Evaluaciones objetivas

Es necesario basarse también en evaluaciones objetivas, porque la exploración física podría no indicar la gravedad de la exacerbación.

-Medición de la función pulmonar: La valoración objetiva del grado de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría (FEV1), o con medidor de flujo espiratorio máximo (PEF), permite determinar la gravedad inicial y evaluar la respuesta al tratamiento. En la Tabla 3 podemos ver los valores previstos de PEF en niños y adultos (5).

En función de los valores obtenidos se considera: exacerbación leve, si el FEV1 o PEF es igual o superior al 70% de su valor teórico o mejor valor personal previo respectivamente; moderada, si el FEV1 o el PEF están entre el 70 y el 50%; y grave, si estos valores son inferiores al 50%. Se estima que la respuesta funcional al tratamiento es satisfactoria cuando el FEV1 o el PEF son superiores al 45% del valor predicho y el PEF se incrementa un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos del inicio del tratamiento. La respuesta terapéutica inicial de la obstrucción al flujo aéreo es el principal factor pronóstico en la valoración de la crisis (2).

-Saturación de Oxígeno: Debe ser objeto de vigilancia estricta, preferiblemente mediante pulsioximetría. Esto resulta especialmente útil en los niños que no son capaces de realizar la determinación del PEF. En los niños, la saturación

PEF previsto por edad y peso en adultos (l/min)										
Edad (años)	Mujeres (Peso)					Hombres (peso)				
	55	60	65	70	75	60	65	70	75	80
20	390	423	460	496	529	554	602	649	693	740
30	380	413	448	483	516	532	577	622	664	710
40	370	402	436	470	502	509	552	596	636	680
50	360	391	424	457	488	486	527	569	607	649
60	350	380	412	445	474	463	502	542	578	618
70	340	369	400	432	461	440	477	515	550	587
PEF previsto por peso: Niños										
Peso	39	43	47	51	55	59	63	67	71	75
l/min	110	160	210	260	320	370	420	475	530	570

**Tabla 3. Valores previstos de PEF en niños y adultos**

de oxígeno es normalmente mayor del 95% y una saturación < 92% es un predictor de necesidad de hospitalización. Los niveles de saturación < 90% en niños y adultos señalan la necesidad de un tratamiento agresivo. Si es posible, debe determinarse la saturación antes de iniciar la oxigenoterapia, o 5 minutos después de retirar el oxígeno o cuando la saturación se estabiliza (4). La gasometría arterial tiene utilidad en aquellos pacientes cuya saturación no se puede mantener por encima del 90 % a pesar de la oxigenoterapia.

-La realización de otras pruebas complementarias al inicio, como la radiografía de tórax y el electrocardiograma, están indicadas en aquellas situaciones en que la presencia de síntomas como fiebre, dolor o disnea intensa, sugieran la presencia de complicaciones como neumotórax o infección respiratoria de vías bajas o cuando la respuesta terapéutica, medida con parámetros objetivos, no sea la adecuada.

### 3. Tratamiento

El objetivo inmediato del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente, revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia de la forma más rápida posible y, posteriormente, instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. Generalmente se administran los siguientes tratamientos para alcanzar una mejoría rápida:

#### Oxígeno

Para alcanzar una saturación de oxígeno arterial del 93-95% (94-98% en los niños de 6-11 años), debe administrarse oxigenoterapia mediante cánulas nasales o mascarilla. En las exacerbaciones graves, una oxigenoterapia de flujo controlado bajo, utilizando pulsioximetría para mantener la saturación en un 93-95%, se asocia a un mejor resultado fisiológico que el empleo de oxigenoterapia de flujo alto al 100%. Sin embargo, no debe omitirse la oxigenoterapia si no se dispone de pulsioximetría. Una vez estabilizado el paciente, se evaluará la retirada del oxígeno utilizando la oximetría como guía de la necesidad de mantenimiento de la oxigenoterapia.

#### Agonistas Beta 2 de acción corta (SABA)

Los SABA (Salbutamol, Terbutalina) son los broncodilatadores más efectivos para revertir rápidamente la broncoconstricción durante una crisis de asma, y el Salbutamol en MDI con una cámara espaciadora no es inferior al Salbutamol nebulizado en el asma agudo (6).

Un metaanálisis de 6 ensayos (7) revisó la frecuencia de administración de salbutamol nebulizado para alcanzar efectos clínicos, concluyendo que no había diferencia entre administrar Salbutamol de forma continua o intermitente frecuente (cada 20-60 min), aunque una revisión Cochrane de 8 ensayos encontró que en pacientes con asma aguda grave, los SABA nebulizados de forma continua reducían los ingresos y mejoraban la función pulmonar, sin producir aumento del pulso, temblor o descenso del potasio sérico (8).

No hay ninguna evidencia que respalde el uso sistemático de agonistas beta 2 por vía intravenosa en los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves.

El uso de adrenalina parenteral (subcutánea o intravenosa) no está indicado en el tratamiento de la exacerbación, salvo que esta se produzca en el contexto de una anafilaxia. En aerosol, es preciso utilizar dosis superiores a 2 mg, equivalentes a 5 mg de salbutamol, ya que dosis inferiores resultan ineficaces.

### **Corticoides sistémicos**

El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las exacerbaciones y previene las recaídas. Una revisión sistemática ha concluido que el uso de corticoides sistémicos, dentro de la primera hora de presentación en el Servicio de Urgencias, reduce significativamente la necesidad de hospitalización en pacientes con asma agudo (9).

Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible, especialmente si:

- a) No se consigue una reversión de la obstrucción pulmonar con SABA inhalados.
- b) El paciente estaba tomando ya glucocorticoides orales.
- c) El paciente ha tratado ya su pérdida de control previa con otras opciones terapéuticas sin éxito.
- d) Existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron glucocorticoides orales.

La administración oral es igual de efectiva que la intravenosa. Se prefiere la vía oral ya que es menos invasiva y menos costosa. En los niños se prefiere una solución oral a los comprimidos. Los corticoides orales requieren al menos 4 horas para producir una mejoría clínica. Pueden administrarse corticoides intravenosos cuando los pacientes tienen demasiada disnea para poder deglutir, si el paciente tiene vómitos, o cuando los pacientes necesitan una ventilación no invasiva o intubación. En los pacientes dados de alta del Servicio de Urgencias,

puede ser útil un corticoide intramuscular, especialmente si existe preocupación respecto a la adhesión al tratamiento oral.

Las dosis diarias de corticosteroides orales equivalentes a 50 mg de prednisolona en una dosis única matinal, o bien de 200 mg de hidrocortisona en tomas fraccionadas, son suficientes en la mayor parte de los pacientes. En los niños, una dosis de corticoides orales de 1-2 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/día es suficiente.

En los adultos se ha observado que las tandas de 5 y de 7 días son igual de eficaces que las tandas de 10 y 14 días respectivamente, y en los niños suele considerarse suficiente una tanda de 3-5 días.

### **Corticosteroides inhalados (ICS)**

Las dosis altas de ICS administradas en la primera hora siguiente a la presentación inicial reducen la necesidad de hospitalización en los pacientes no tratados con corticoides sistémicos. Cuando se administran además de los corticoides sistémicos la evidencia disponible es contradictoria.

Al alta a su domicilio, a la mayoría de los pacientes se les debe prescribir un tratamiento con ICS continuado de forma regular, puesto que la aparición de una exacerbación grave constituye un factor de riesgo para futuras exacerbaciones, y las medicaciones que contienen ICS reducen considerablemente el riesgo de hospitalización y de muerte relacionada con el asma.

### **Bromuro de Ipratropio**

Un metaanálisis (10), revisó 32 ensayos controlados con 3611 pacientes y mostró una reducción significativa de ingresos hospitalarios en adultos y niños tratados con dosis múltiples de SABA + Ipratropio, comparado con SABA solo, en pacientes con exacerbaciones moderadas-severas de asma. También se produjo un aumento significativo en las variables espirométricas. Esta combinación de dosis múltiples de SABA e Ipratropio se ha llamado primera línea de terapia en el Servicio de Urgencias y puede administrarse efectivamente por MDI o nebulizador.

## **Teofilinas**

En un metaanálisis publicado el año 2000 (11), de 15 ensayos controlados, la adición de aminofilina a la terapia estándar de betaagonistas, con o sin corticoides, no demostró diferencias en función pulmonar u hospitalizaciones, pero mostró una mayor tasa de arritmias y vómitos. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

## **Magnesio**

No se recomienda el uso de Sulfato de Magnesio intravenoso de forma habitual en las exacerbaciones asmáticas; sin embargo, cuando se administra en una sola infusión de 2 gr a lo largo de 20 minutos, reduce los ingresos hospitalarios en algunos pacientes, como los adultos con FEV1 < 25-30% del valor esperado en el momento de la presentación inicial, los adultos y niños que no responden al tratamiento inicial y tienen una hipoxemia persistente, y los niños en que el FEV1 no alcanza un 60% del valor predicho después de 1 h de tratamiento. Aunque la eficacia global de la medida no está clara, los datos de algunos ensayos sugieren una posible mejoría de la función pulmonar en los pacientes con exacerbaciones asmáticas graves.

## **Oxigenoterapia con Helio**

El Helio no tiene un lugar en el tratamiento rutinario de la exacerbación, aunque puede considerarse en pacientes que no respondan al tratamiento habitual.

## **Antagonistas de receptores de Leucotrienos**

Respecto a los antagonistas de los leucotrienos, tanto por vía oral como intravenosa, no existen datos que respalden su uso.

## **Ventilación no invasiva (VNI)**

La evidencia relativa al papel de la VNI en el asma es débil. En una revisión de 5 estudios con 206 participantes comparando VNI con placebo en asma aguda

grave, en 2 no hubo diferencias en cuanto a necesidad de intubación, pero un estudio observó un menor número de ingresos en el grupo con VNI. Dado el pequeño tamaño de los estudios no se pueden hacer recomendaciones.

La Figura 1 y la Tabla 4 muestran el tratamiento farmacológico a emplear según la gravedad y las dosis habitualmente recomendadas.

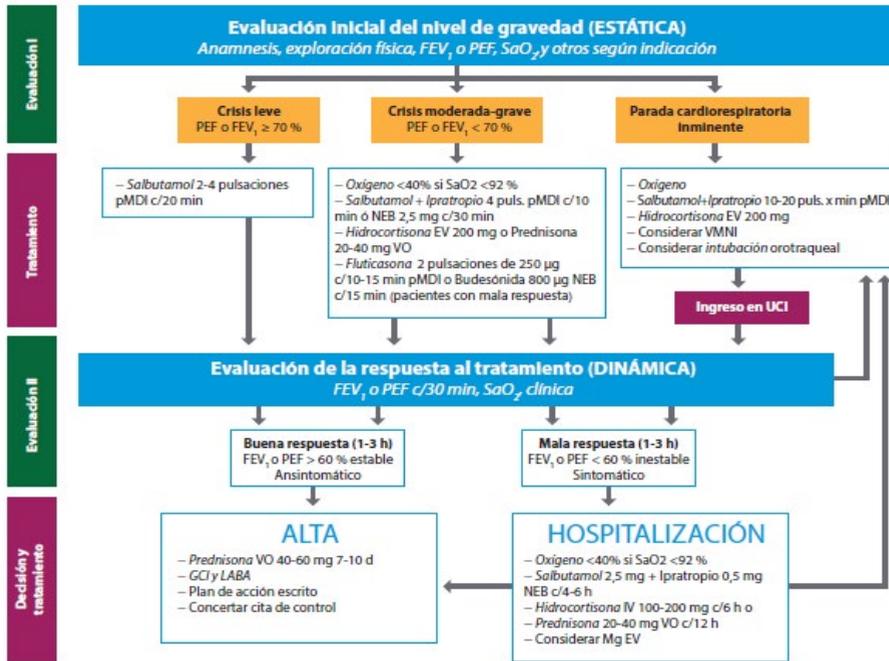


Figura 1. Manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática del adulto (Fuente GEMA 4.0)

#### 4. Exacerbación leve

Las crisis de asma leves podrán manejarse en domicilio, siempre que exista un plan escrito de educación para el paciente que le guíe en su actuación, tanto en monitorización de los síntomas como en el manejo del FEM, de forma que

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
<b>Agonistas <math>\beta_2</math>-adrenérgicos</b>	Salbutamol o Terbutalina	- 4-8 pulsaciones (100 $\mu$ g /pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) - 10-15 mg/hora (NEB continua)
<b>Agonistas <math>\beta_2</math>-adrenérgicos sistémicos</b>	Salbutamol	- 200 $\mu$ g IV en 20 min seguido por 0,1-0,2 $\mu$ g/kg/min.
<b>Anticolinérgicos</b>	Bromuro de Ipratropio	- 4-8 pulsaciones (18 $\mu$ g /pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
<b>Glucocorticoides sistémicos</b>	Prednisona Hidrocortisona	- 20-40 mg c/12 h (VO) - 100-200 mg c/6 h (EV)
<b>Glucocorticoides inhalados</b>	Fluticasona Budesónida	- 2 pulsaciones (250 $\mu$ g/ pulsación) c/10-15 min (pMDI + cámara) - 800 $\mu$ g c/20 min (NEB)
<b>Sulfato de Magnesio sistémico</b>		- 2 g a pasar en 20 min (EV)
<b>Sulfato de Magnesio inhalado</b>		- 145-384 mg en solución isotónica (NEB)
<b>Aminofilina</b>		- 6 mg/kg a pasar en 30 min seguido por 0,5-0,9 mg/kg/h

pMDI: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; VO: vía oral; EV: vía endovenosa; GCI: glucocorticoides inhalados; kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo;  $\mu$ g: microgramo; c/: cada; h: hora.

**Tabla 4. Fármacos y dosis comúnmente empleados en el tratamiento de la exacerbación asmática (Fuente GEMA 4.0)**

intensifique de forma apropiada el tratamiento con beta 2 de acción corta y sepa cuándo comunicarse con su médico o acudir a urgencias (deterioro serio de síntomas o del FEM, pobre respuesta a los beta 2 de acción corta o disminución de la duración de sus efectos).

Las crisis tratadas en atención primaria deberán ser derivadas al hospital ante la falta de respuesta favorable en los primeros 30-40 minutos de tratamiento, o si progresan a una mayor gravedad (12).

Los **agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)** son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la exacerbación asmática. Se emplea salbutamol (o terbutalina, sin diferencia entre

ellos) a dosis de 200 a 400 µg con cámara de inhalación (de 2 a 4 inhalaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. La falta de respuesta, en los casos de manejo extrahospitalario obliga a una derivación a un Servicio de Urgencias hospitalario. Cuando la respuesta es buena, se continúa con salbutamol a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis.

Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, PEF superior al 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y esta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos.

Como ya se comentó, el uso de **glucocorticoides sistémicos** acelera la resolución de las exacerbaciones y previene las recaídas. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible. La dosis diaria es de 0,5 a 1 mg de *prednisona*/kg (o su equivalente de otros esteroides) del peso ideal, manteniendo la misma dosis entre 5 a 10 días, suspendiéndola sin necesidad de reducción progresiva con el fin de conseguir una mejoría más rápida y evitar así las recaídas precoces.

Cuando la respuesta a las primeras dosis del tratamiento broncodilatador inhalado es satisfactoria, no es necesaria la derivación hospitalaria. Hay que instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento posterior, la revisión de su plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación en asma

#### 4.1. Exacerbación moderada-grave

La primera medida es la administración de oxígeno sin demora, mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a un flujo que permita conseguir una saturación superior a 90% (95% en embarazadas o patología cardiaca concomitante).

En pacientes con mayor grado de obstrucción hay que ser cuidadosos con la administración de oxígeno a flujo alto. Es preferible alcanzar saturaciones en torno a 93-95 % que del 100 %.

Los **agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA)** constituyen el tratamiento broncodilatador de primera línea. Tanto las dosis como los intervalos de administración deberán individualizarse en función del sistema de administración elegido y la respuesta terapéutica. Hay evidencia de que el sistema más costo-efectivo es la utilización de cartucho presurizado con cámara de inhalación, sin embargo, esta es menor en los pacientes con crisis muy graves.

La pauta recomendada es de 4 dosis consecutivas de salbutamol (400 mcg) cada 10 min en función de la respuesta o la nebulización de 2,5 mg cada 20-30 minutos o, en casos graves, continua a un ritmo de 10 mg/h.

La utilización de **bromuro de ipratropio**, en la fase inicial de las exacerbaciones moderadas o graves de forma simultánea a un SABA, se asocia a un incremento mayor de la función pulmonar (estimada por FEV1 o PEF) y a un descenso de las hospitalizaciones, en comparación con el empleo de solo SABA.

Los **glucocorticoides sistémicos** deben prescribirse de forma precoz, en la primera hora del tratamiento en Urgencias, ya que su efecto comienza a las 4-6 horas tras su administración. Están especialmente indicados si no hay una mejoría tras la primera dosis de SABA, si el paciente ya estaba tomándolos, o si tenía antecedentes de crisis anteriores en las que los hubiera requerido.

Se suele recomendar también el uso precoz, a dosis altas, de **glucocorticoides inhalados** en la primera hora de la asistencia, aunque su beneficio cuando se administran además de los corticoides sistémicos no está bien establecido.

Las **teofilinas** no deben emplearse en la agudización por la menor eficacia comparada con salbutamol y su menor seguridad.

La administración de **sulfato de magnesio** de forma rutinaria no está indicada, aunque en pacientes seleccionados, con obstrucción grave (FEV1 25-30 % del teórico) o hipoxemia persistente, una dosis única de 2 g en perfusión reduce la necesidad de hospitalización.

## 4.2. Fracaso del tratamiento

En caso de persistencia de insuficiencia respiratoria refractaria o síntomas o signos de exacerbación grave a pesar del tratamiento, existe la posibilidad de utilizar la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o remitir al paciente a la UCI para intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

## 4.3. Criterios de hospitalización

La decisión de ingreso debe realizarse en las tres primeras horas de inicio del tratamiento de la crisis porque, más allá de este periodo, no se suele incrementar de manera significativa el nivel de broncodilatación ya conseguido.

Se consideran criterios de ingreso hospitalario:

- Mala respuesta al tratamiento indicado, con persistencia de los síntomas
- Necesidad de oxigenoterapia para mantener la SaO<sub>2</sub> > 92%
- Reducción persistente de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> o PEF <40%)

Los pacientes que no cumplan esos criterios podrán ser dados de alta tras un periodo de observación clínica, no menor de 60 minutos, para comprobar que se mantienen en situación estable.

## 4.4. Criterios de alta hospitalaria

La decisión del alta hospitalaria depende, por un lado, de la respuesta clínica y funcional al tratamiento administrado y, por otro, de las condiciones individuales. Los pacientes ingresados pueden ser dados de alta siempre que cumplan los siguientes criterios:

- Desaparición o mejoría significativa de los síntomas respiratorios por los que ingresó el paciente.
- PEF > 70% de su mejor valor personal en situación estable.
- Variabilidad diaria del PEF < al 20%.

- SatO<sub>2</sub> superior al 90%.
- Utilización de  $\beta_2$  agonistas de acción corta a demanda menos de 3 veces/día.
- Ausencia de disnea significativa al andar.

En el momento del alta hospitalaria, todos los pacientes deben disponer de un plan escrito en el que se informe del tratamiento y las acciones que se deben realizar en caso de deterioro, al tiempo que se asegura un seguimiento médico en al menos 24-48 h tras el alta. Los pacientes deben conocer los conceptos básicos de su enfermedad, los factores agravantes y las características de las distintas opciones terapéuticas. Es asimismo fundamental asegurar la realización correcta de las maniobras inhalatorias y la utilización de los medidores de PEF. El tratamiento al alta debe incluir Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados de larga duración y Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados de acción corta a demanda, corticoides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día) (13).

## 5. Ataque agudo de asma en el niño

Un brote o exacerbación de asma en los niños de 5 años o menos se define como un deterioro agudo o subagudo del control de los síntomas, que es suficiente para causar una alteración o un riesgo para la salud, y requiere una visita de un profesional de la salud o un tratamiento con corticosteroides sistémicos (4).

Los síntomas iniciales de una exacerbación pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- Un aumento agudo o subagudo de las sibilancias y la dificultad respiratoria.
- Un aumento de la tos, especialmente mientras el niño duerme.
- Letargia o reducción de la tolerancia al ejercicio.
- Deterioro de las actividades diarias, incluida la alimentación.
- Una mala respuesta a la medicación sintomática.

### 5.1. Evaluación de la gravedad

Se debe considerar: el tiempo de evolución de la crisis, tratamiento administrado previamente, tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo y existencia de enfermedades asociadas y factores de riesgo (intubación previa, hospitalización en el año anterior, uso de glucocorticoides orales, etc.).

La valoración de la gravedad (2) se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracciones del músculo esternocleidomastoideo). Aunque ninguna escala clínica está bien validada, el Pulmonary Score (Tabla 5) es sencillo y aplicable a todas las edades. Los síntomas, junto con la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), permiten completar la estimación de la gravedad del episodio (Tabla 6). Con todo ello se clasificarán las crisis en leves, moderadas y graves.

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

\*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9)

\*\*Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada puntuar el apartado sibilancias con un 3.

**Tabla 5. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños (Fuente GEMA 4.0)**

	Pulmonary Score	SaO <sub>2</sub>
<b>Leve</b>	0-3	> 94 %
<b>Moderada</b>	4-6	91-94 %
<b>Grave</b>	7-9	< 91 %

SaO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina.

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

**Tabla 6. Valoración global de la gravedad de la exacerbación de asma en niños integrando el Pulmonary Score y la saturación de oxígeno (Fuente GEMA 4.0)**

## 5.2. Fármacos <sup>(2)</sup>

### 5.2.1. Agonistas b2-adrenérgicos inhalados de acción corta (SABA).

Son la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios. Se deben administrar preferentemente con un inhalador presurizado con cámara espaciadora, ya que esta forma de administración es tan efectiva como la de los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma.

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. El fármaco más utilizado es el salbutamol, disponible en solución para nebulizar y en inhalador presurizado. Este último, debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 µg hasta conseguir la respuesta. En crisis leves, una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente y en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones.

Los SABA nebulizados deben restringirse solo para los casos en los que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SaO<sub>2</sub>. La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la nebulización intermitente, en igualdad de dosis totales administradas.

### 5.2.2. Bromuro de ipratropio.

Añadir dosis frecuentes, cada 20 minutos, de bromuro de ipratropio durante las 2 primeras horas, en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no responda al tratamiento inicial con SABA, se ha mostrado eficaz y seguro. La dosis nebulizada es de 250 µg en menores de 30 kg y 500 µg en mayores de 30 kg. La dosis con cámara de inhalación es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones). El efecto máximo, que no se mantiene, se produce en las primeras dosis, por lo que solo debe usarse en las primeras 24-48 horas.

En los lactantes, su uso en combinación con los SABA inhalados se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves.

### 5.2.3. Glucocorticoides sistémicos.

La eficacia de los glucocorticoides sistémicos en preescolares con episodios agudos de sibilancias leves a moderadas, por infecciones víricas, está cuestionada; por lo que su uso debería restringirse a las crisis más graves (1-2 mg/kg/día). En mayores de 5 años, han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente, siendo la vía oral la de elección frente a la endovenosa o intramuscular. Deben administrarse en las crisis graves y pueden considerarse en las crisis moderadas si no se obtiene suficiente mejoría con los broncodilatadores o si el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 40 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución.

### 5.2.4. Glucocorticoides inhalados (GCI).

Aunque en una revisión el uso precoz de altas dosis de GCI en la crisis reducía la necesidad de hospitalización en pacientes que no recibieron glucocorticoides sistémicos, no hay suficiente evidencia científica para recomendar reemplazar los glucocorticoides sistémicos por GCI o sugerir el uso de estos a altas dosis en niños en el Servicio de urgencias (14).

### 5.2.5. Sulfato de magnesio.

Se puede utilizar en las crisis graves que no han respondido al tratamiento inicial. Se administra por vía intravenosa en una sola dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en 20 minutos. Los efectos secundarios incluyen flushing, dolor y acorchamiento en el sitio de infusión, boca seca, malestar e hipotensión.

### 5.3. Pautas terapéuticas

El tratamiento de la crisis asmática depende de su gravedad y se realiza de acuerdo al esquema de la Figura 2 (2). Se modificarán las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación a la gravedad de la crisis y la respuesta al tratamiento. Cuando la saturación de oxígeno esté por debajo del 94% se administrará el oxígeno necesario para mantenerla entre 94-98 %.

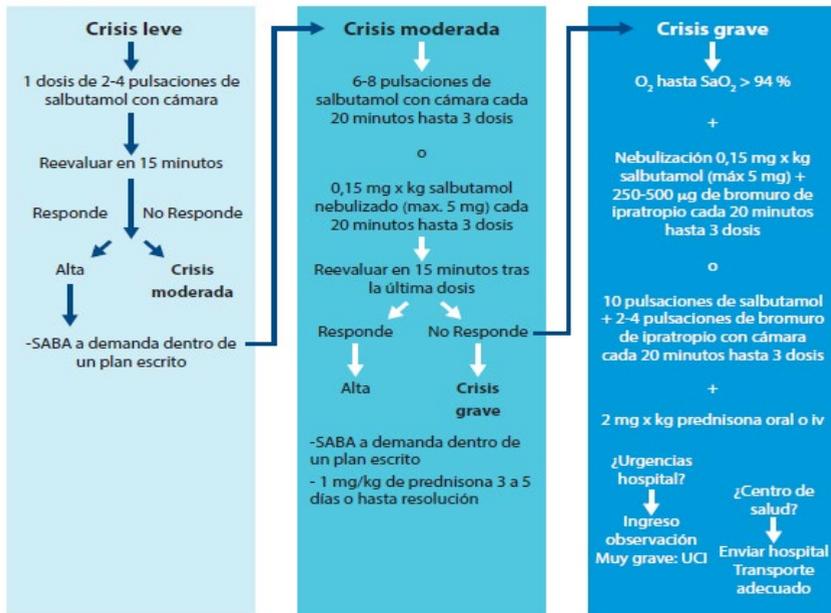


Figura 2. Tratamiento de la crisis asmática del niño (Fuente GEMA 4.0)

Una SaO<sub>2</sub> < 92 % tras tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves que deben ser hospitalizados para iniciar un tratamiento intensivo. Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria. Las graves y/o con sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento, se derivarán a un centro hospitalario en ambulancia medicalizada, administrando durante el trayecto oxígeno, broncodilatadores y glucocorticoides sistémicos.

El tratamiento farmacológico según la gravedad de la exacerbación es (12):

### 5.3.1. Crisis leve:

-Beta 2 agonistas de acción rápida a demanda, administrados de forma precoz y repetida, preferentemente mediante cartucho presurizado con cámara espaciadora. Constituyen la primera línea de tratamiento, independientemente de la edad. Se utiliza salbutamol en inhalador presurizado de 100 mcg, 2-4 pulsaciones con cámara (adecuada a la edad y colaboración del niño) y reevaluar a los 15 minutos. En niños mayores se puede utilizar terbutalina en dispositivo de polvo seco. Si mejora se puede dar de alta con tratamiento con salbutamol a demanda dentro de un plan de acción prescrito. Si no mejora, se clasifica en crisis moderada.

-Si ha tenido antecedentes de crisis grave o ha usado corticoides orales recientemente, o si no se consigue una mejoría mantenida con broncodilatadores (necesidad de beta 2 agonistas de acción corta antes de 4 horas), se administrarán (además de lo anterior) corticoides orales (prednisona o equivalente a dosis de 1 mg/kg/dosis al principio y luego 1 mg/kg/día en domicilio) en ciclos cortos de 3-5 días y sin reducción gradual.

### 5.3.2. Crisis moderada:

-Beta 2 agonistas de acción rápida: Salbutamol inhalador presurizado 100 mcg (6-8 pulsaciones con cámara, hasta 3 tandas en una hora o nebulizador

(0,15 mg/kg. o terbutalina nebulizada (5-10 mg) cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora.

-Corticoides orales de forma precoz (prednisona 1 mg/kg o equivalente) en ciclos cortos de 3-5 días y sin reducción gradual, o hasta resolución.

-Reevaluar a los 15 minutos tras la última dosis de beta 2 agonistas: si hay buena respuesta mantenida 1-2 horas, se puede dar el alta con tratamiento a base de beta-2 agonistas de acción corta a demanda y corticoides orales, dentro de un plan de acción por escrito. Deberá remitirse al niño/a a su pediatra para control en un plazo de 24-48 horas.

### 5.3.3. Crisis grave:

-Oxigenoterapia continua con mascarilla facial o gafas nasales para conseguir una SaO<sub>2</sub>>94%.

-Beta 2 agonistas de acción rápida: Salbutamol nebulizado a dosis de 0,15 mg/ kg (máximo 5 mg) o salbutamol inhalador presurizado 100 mcgr, 10 pulsaciones con cámara, cada 20 minutos hasta 3 tandas en una hora. Considerar una dosis en bolo i.v. de salbutamol (15 mcgr/kg) en caso de no respuesta tras tratamiento inhalado máximo. Valorar la infusión i.v. continua (1-2 mcgr/kg/min) en UCI pediátrica bajo monitorización estrecha de ECG y electrolitos.

-Bromuro de ipratropio: Añadir dosis frecuentes de bromuro de ipratropio en inhalador presurizado 20 mcgr durante las dos primeras horas. En caso de usar nebulizador, 250 mcgr por dosis en menores de 30 kg de peso y 500 mcgr en mayores de 30 kg usando ambos fármacos asociados (beta 2 agonistas de acción rápida y bromuro de ipratropio) en la misma nebulización, hasta 3 dosis en una hora. En caso de usar inhalador presurizado con cámara, una dosis de 2-4 pulsaciones cada 20 minutos, hasta 3 tandas en una hora, administrando cada tanda después de la correspondiente del beta 2 agonista de acción rápida.

-Corticoides sistémicos: 1-2 mg/kg/dosis; máximo 60 mg de prednisona o equivalente administrados precozmente (en la primera hora) y preferentemente por vía oral si el paciente lo tolera, ya que ambas vías tienen similar eficacia. La vía parenteral debe reservarse para aquellos pacientes que no toleren la vía oral.

-Sulfato de Magnesio: Se recomienda en crisis graves refractarias a los tratamientos previos, a dosis de 40 mg/kg (máximo 2 gr) en perfusión iv lenta.

#### 5.4. Criterios de hospitalización(4)

Los niños con manifestaciones de una exacerbación grave que no se resuelve en el plazo de 1-2 horas, a pesar de la administración repetida de SABA inhalados, con o sin corticosteroides orales, deben ser derivados al hospital para su observación y ulterior tratamiento. Otras indicaciones son el paro respiratorio o el paro inminente, la falta de supervisión en el domicilio o en la consulta del médico y la reaparición de los signos de una exacerbación grave en un plazo de 48 h (sobre todo si se ha administrado ya un tratamiento con corticosteroides orales). Además, debe solicitarse atención médica de forma temprana en los niños de menos de 2 años de edad, dado que el riesgo de deshidratación y fatiga respiratoria es mayor (Tabla 7).

<b>Está indicado el traslado inmediato al hospital si un niño de edad ≤ 5 años con asma presenta alguna de las siguientes características:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• En la evaluación inicial o posterior<ul style="list-style-type: none"><li>○ El niño no es capaz de hablar ni de beber</li><li>○ Cianosis</li><li>○ Retracción subcostal</li><li>○ Saturación de oxígeno &lt;92% respirando aire ambiental</li><li>○ Tórax silente a la auscultación</li></ul></li><li>• Falta de respuesta al tratamiento broncodilatador inicial<ul style="list-style-type: none"><li>○ Falta de respuesta a 6 inhalaciones de SABA inhalados (2 inhalaciones distintas, repetidas 3 veces) a lo largo de 1-2 horas</li><li>○ Taquipnea persistente* a pesar de tres administraciones de SABA inhalados, aun cuando el niño presente otros signos clínicos de mejora</li></ul></li><li>• Entorno social que dificulta la administración del tratamiento agudo, o padres/cuidador que no son capaces de aplicar el manejo del asma aguda en el domicilio</li></ul>

\*Frecuencias respiratorias normales: <60 respiraciones/minuto en niños de 0-2 meses; <50 respiraciones/minuto en niños de 2-12 meses; <40 respiraciones/minuto en niños de 1-5 años.

**Tabla 7. Indicaciones para el traslado inmediato al hospital en niños de 5 años o menos (Fuente GINA 2015)**

### **5.5. Criterios de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP (12)**

- Asma grave con falta de respuesta al tratamiento en el Servicio de Urgencias.
- Presencia o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria.
- Hipoxemia:  $PO_2 < 60$  mmHg y/o  $PCO_2 > 45$  mmHg,  $SaO_2 < 90\%$ .

### **5.6. Criterios de alta hospitalaria(12)**

- Buena respuesta clínica y funcional al tratamiento ( $FEV_1 > 70\%$  del mejor valor personal,  $SaO_2 > 95\%$ ).
- Mejoría mantenida tras 120 minutos después de la última dosis de beta 2 agonistade acción rápida.
- No necesidad de beta 2 agonista de acción rápida antes de 3-4 horas.
- Familia con capacidad de seguimiento adecuado en el domicilio.

## **6. Tratamiento de los ataques agudos de asma en el embarazo**

El control del asma se modifica a menudo durante el embarazo; en aproximadamente una tercera parte de las mujeres, los síntomas asmáticos se agravan, en una tercera parte mejoran y en el tercio restante se mantienen inalterados. Las exacerbaciones son frecuentes durante el embarazo, sobre todo durante el segundo trimestre. Las exacerbaciones y el mal control del asma durante el embarazo pueden deberse a cambios mecánicos u hormonales o a la interrupción o reducción de las medicaciones destinadas al tratamiento del asma, a causa de la preocupación de la madre y/o el profesional de la salud (4).

El ataque agudo de asma durante el embarazo puede afectar al feto tanto por la hipoxia materna como por los efectos derivados del tratamiento. Aproximadamente un 20% de las gestantes con asma persistente precisan asistencia en urgencias y un 8% requieren hospitalización. Por tanto, es esencial que las

mujeres sepan reconocer lo más precozmente posible los signos y síntomas de un ataque de asma, ya que un pobre control del asma se asocia a mortalidad perinatal, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacimiento. Entre los signos y síntomas que deben alertar a la mujer de un empeoramiento de su asma encontramos la presencia de tos, disnea, sibilancias, disminución del movimiento fetal o un 20% de descenso del PEF.

La hipoxia materna directamente origina hipoxia fetal. Por otra parte, un mal control del asma conlleva hipocapnia, que originará indirectamente hipoxia fetal al reducir el flujo sanguíneo útero-placentario. Por ello, las exacerbaciones asmáticas deben ser tratadas de forma precoz y contundente (13).

Prácticamente todos los medicamentos empleados en el tratamiento del asma atraviesan la placenta, sin embargo, las ventajas de tratar el asma durante el embarazo superan a los inconvenientes potenciales del uso de la medicación. Las recomendaciones en el tratamiento en las mujeres asmáticas embarazadas no difieren de las de las mujeres no gestantes, y la utilización adecuada de glucocorticoides inhalados, agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, montelukast y teofilina no se asocia con un aumento de anomalías fetales (2). Puesto que los riesgos potenciales de la utilización de corticoides sistémicos durante el embarazo, son menores que los riesgos de las exacerbaciones graves de asma durante el mismo, que incluyen mortalidad materna o fetal, se recomiendan en el manejo del asma grave durante el embarazo (15).

Aunque las mujeres asmáticas embarazadas con exacerbaciones deben ser tratadas de la misma manera que las mujeres no embarazadas, hay evidencia de que esto no sucede. Un estudio retrospectivo en Estados Unidos demostró que en mujeres tratadas en Servicios de Urgencias con exacerbaciones de asma, se utilizaban menos corticoides orales en mujeres embarazadas, y que estas tenían más probabilidad de tener que regresar a Urgencias que las no embarazadas (16).

El tratamiento de elección (13) son los Agonistas  $\beta_2$  de acción corta (salbutamol o terbutalina). El bromuro de ipratropio y la teofilina se recomiendan solo en aquellas mujeres que no mejoran sustancialmente tras la administración de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados. Si se utilizan teofilinas, hay que tener en cuenta que en

especial en el tercer trimestre, se produce una disminución en el aclaramiento de estos fármacos, por lo que se recomienda una estricta monitorización de niveles plasmáticos. Se debe valorar riesgo-beneficio en el empleo de los glucocorticoides sistémicos, teniendo en cuenta que un asma grave pobremente tratado, puede provocar mortalidad materna y/o fetal. Las recomendaciones recientes apoyan la utilización de glucocorticoides orales, en el tratamiento prolongado del asma grave o en el tratamiento de las exacerbaciones durante el embarazo. Aunque el corticoide inhalado de elección en la gestante asmática es la budesonida, recientes estudios enfatizan que no existe un dato concluyente que sugiera que los otros glucocorticoides sean menos seguros durante el embarazo. Por tanto, si una mujer está utilizando previo al embarazo otros glucocorticoides inhalados con buen control de su asma, se pueden mantener, aunque de entrada, dado que existe una mayor experiencia en su utilización, es razonable iniciar el tratamiento con budesonida.

El oxígeno es fundamental, y debe administrarse la cantidad suficiente para mantener una saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) de por lo menos 95%, para asegurar una oxigenación suficiente tanto de la madre como del feto. Si la saturación de oxígeno es menor a 90% respirando aire ambiental, o si hay evidencia de compromiso fetal, la paciente debe ser hospitalizada, con seguimiento tanto médico como obstétrico, recomendándose, asimismo, realizar una monitorización fetal durante la crisis (13).

## 6. Bibliografía

- 1) DOMÍNGUEZ ORTEGA J et al. (2015) «Tratamiento del asma», En: Dávila González, Jáuregui Presa, Olaguíbel Rivera, Zubeldia Ortuño (Eds), Tratado de Alergología, 2ª Ed. Ergon, Madrid, pp. 681-698.
- 2) PLAZA, V., et al. (2015), «GEMA 4.0. Guidelines for Asthma Management», Arch Bronconeumol 51, Suppl 1, pp. 2-54.
- 3) SABIN, B. R., & GREENBERGER, P. A. (2012). «Potentially (near) fatal asthma», Allergy Asthma Proc 33, pp. 44-46.
- 4) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 5) ADAMS, J. Y., SUTTER, M. E., & ALBERTSON, T. E. (2012). «The patient with asthma in the emergency department», Clinical reviews in allergy & immunology 43, pp.14-29.
- 6) ALBERTSON T.E., et al. (2015) «Pharmacotherapy of Critical Asthma Syndrome: Current and Emerging Therapies», Clin Rev Allerg Immunol 2015; 48:7–30.
- 7) RODRIGO GJ, RODRIGO C. (2002). «Continuous vs intermittent betaagonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic reviewwith meta-analysis. Chest 2002; 122:160–165.
- 8) CAMARGO, C.A., et al. (2003) «Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma», Cochrane Database Syst Rev. CD001115.
- 9) ROWE, B.H., et al. (2001). «Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids», Cochrane Database Syst Rev. CD002178.
- 10) RODRIGO G.J., et al. (2005) «Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis», Thorax 60, pp. 740–746.
- 11) PARAMESWARAN K., et al. (2000). «Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma», Cochrane Database Syst Rev, (4):CD002742.

- 12) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155-166.
- 13) ALCÁNTARA M., PALACIOS L. (2015). «Ataque agudo de asma», En Alcántara M (cord), Alergología práctica para médicos, Sevilla, pp. 89-104.
- 14) XIAO-FANG WANG, JIAN-GUO HONG. (2011) «Management of severe asthma exacerbation in children», World J Pediatr 7, pp. 293-301.
- 15) NAMAZY J, SCHATZ M. (2016). «The Treatment of Allergic Respiratory Disease during Pregnancy», J Investig Allergol Clin Immunol 26(1), pp. 1-7.
- 16) MURPHY V.E. (2015). «Managing asthma in pregnancy», Breathe 11, pp. 258-267.





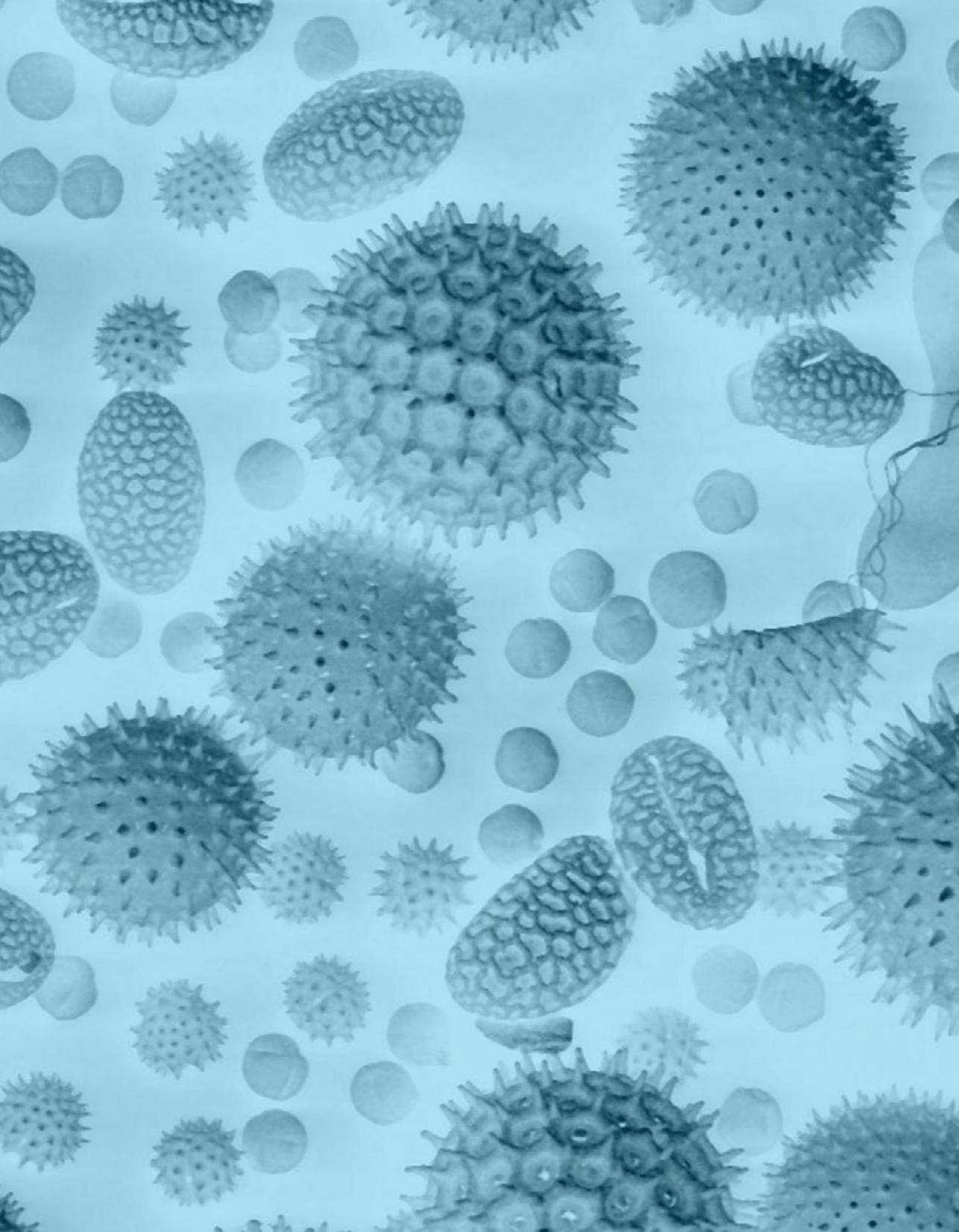
# Capítulo 7

## Enfermedad Respiratoria exacerbada por aspirina

Joaquín Quiralte Enríquez

María del Robledo Ávila Castellano

Sección de Alergia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío



## 1. ¿Qué es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)?<sup>1-3</sup>

La EREA se caracteriza por la existencia de una tríada síndrómica específica como: la rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal y el asma bronquial; que se exacerban clínicamente (habitualmente como una reacción nasooocular y/o una crisis asmática) tras la exposición diagnóstica o terapéutica con un AINE.

## 2. ¿Cómo comienza una EREA?

El primer síntoma de la EREA suele ser la congestión nasal, confundido en pacientes riniticos con alguna reagudización o con una infección de vías altas. Muchos pacientes recuerdan este episodio como un “resfriado que nunca se curó del todo”. Después de este episodio, se desarrolla la siguiente secuencia clínica: primero, una rinitis crónica, seguido de una sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica, hiposmia, poliposis nasosinusal y, finalmente, asma. La hiposmia y la anosmia ocurren en la mayoría de los pacientes con EREA. La ausencia de alteraciones en el olfato llega a descartar el diagnóstico en más del 85% de los casos.

Los síntomas suelen iniciarse entre la adolescencia y los 40 años. Parece que las mujeres adquieren la enfermedad con más facilidad que los varones y la progresión de la enfermedad es más rápida y severa en ellas. La atopia, es un factor de riesgo para el desarrollo de la EREA y especialmente en la poliposis nasal. La coexistencia de sensibilizaciones alérgicas empeora la calidad de vida y el manejo de estos pacientes.

La poliposis en los pacientes con EREA es grave y difusa, más agresiva que la poliposis común, invadiendo y deformando las cavidades nasales y sinusales. La sinusitis bacteriana es una complicación habitual en estos pacientes.

La EREA puede limitarse a este estadio clínico en un grupo minoritario de pacientes a lo largo de toda su vida. Sin embargo, el asma suele desarrollarse en la edad adulta, entre la 3ª y 5ª décadas. El asma asociado a la EREA suele ser moderado/grave persistente y de difícil control precisando el uso de glucocorticoide inha-

lados en dosis elevadas asociado a una gran labilidad clínica y con tendencia a sufrir frecuentes exacerbaciones. Sin embargo, este patrón general no puede ser aplicado a todos los pacientes con EREA.

### **3. El asma asociado a la EREA puede ser diferente entre los pacientes**

Recientemente un estudio ha demostrado la heterogeneidad clínica de la EREA que agrupa en, al menos, 4 clases diferenciadas<sup>4</sup>: a) asma bronquial de intensidad moderado asociado con síntomas rinosinuales muy marcados y eosinofilia (en un 20 % de casos); b) asma bronquial leve y relativamente bien controlado, con uso bajo de recursos sanitarios (en un 35 % de los casos); c) asma bronquial grave, mal controlado, con exacerbaciones moderadas/graves (en un 40 %); y, d) un asma pobremente controlado con frecuentes exacerbaciones clínicas y que aparece en mujeres obesas (en un 5 %).

### **4. ¿Qué síntomas presenta el paciente con EREA cuando toma un AINE?**

Las reacciones respiratorias por AINE pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, o ser el inicio de ella. La evitación del AINE no asegura que la inflamación de las mucosas respiratorias desaparezca. Habitualmente, el asma y la poliposis siguen su curso, progresando y persistiendo para toda la vida.

El cuadro clínico de la reacción a AINE de tipo respiratorio se caracteriza por la aparición de rubefacción facial localizada o generalizada, acompañada de congestión ocular o nasal, e hidrorrea, que a su vez se asocia al desarrollo de una crisis asmática, entre 30 minutos y 4 horas después de la administración del fármaco.

Se han clasificado estas reacciones en varios grupos, dependiendo de la existencia de los síntomas clínicos y de los valores espirométricos obtenidos durante el test de exposición controlada (TEC) con el AINE (Tabla 1).

Excepcionalmente, la administración terapéutica o diagnóstica de AINE de elevada potencia puede determinar la existencia de una reacción sistémica

<b>Tipo de reacción clínica</b>	<b>Características clínicas y biológicas</b>
Clásica	Descenso del FEV1 >15 % del valor basal previo, asociadas con reacción nasooocular
Asmática	Descenso del FEV1 >20 % del valor basal previo
Nasooocular	Reacción nasooocular exclusivamente
Laringospasmo	Disfonía y estridor laríngeo (+ alteración del asa inspiratoria de la espirometría basal)
Sistémica	Laringospasmo y/o hipotensión sistólica con/ sin síntomas gastrointestinales y/o cutáneos
Negativa	Ausencia de reacción clínica y espirométrica

**Tabla 1. Clasificación de las reacciones de tipo respiratorio durante la provocación**

caracterizada por una exacerbación asmática asociada a la existencia de laringospasmo y/o hipotensión sistólica con o sin síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos) o cutáneos (urticaria/angioedema).

Característicamente, el paciente con EREA presenta reactividad múltiple entre los diferentes grupos de AINE, especialmente aquellos que son potentes inhibidores de la isoforma 1 de la ciclooxigenasa -COX-1 (Tabla 2).<sup>1-3</sup>

## 5. ¿Cómo se diagnostica una EREA?

Para realizar un diagnóstico correcto de EREA es necesario realizar un TEC con un AINE y documentar la existencia de una reacción de tipo respiratorio.<sup>1,2,5,6</sup> Y porqué? Hasta un el 16% de los pacientes que por historia clínica estaban

<b>Potentes inhibidores de COX-1 y COX-2</b>	Aspirina, diclofenac, ibuprofeno, metamizol
<b>Débiles inhibidores de COX-1 y COX-2</b>	Paracetamol, nabumetona
<b>Inhibidores de COX-2</b> <b>Parcialmente selectivos (inhiben Cox-1 de forma dosis-dependiente)</b>	meloxicam
<b>Altamente selectivos</b>	Celecoxib, etoricoxib

**Tabla 2. Clasificación de algunos AINEs según la capacidad de inhibición de las diferentes isoformas de la ciclooxigenasa (COX)**

diagnosticados de EREA, tienen un TEC negativo; e incluso en pacientes con antecedentes de rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal, que son aconsejados para evitar los AINE, sólo el 43 % tienen un TEC positivo con AINE, con lo que el 57% de los pacientes los evitan de forma innecesaria.

El TEC en los pacientes con EREA debe ser realizado bajo estrictas normas de seguridad, puesto que pueden inducir reacciones asmáticas graves e incluso reacciones anafilácticas.

En cuanto a la medicación de control de la enfermedad concomitante (asma y rinosinusitis con poliposis nasal), en Europa es interrumpida previamente a la realización del TEC.<sup>6</sup> En la práctica habitual, los glucocorticoides orales y tópicos no tienen porqué suspenderse, pero la dosis de glucocorticoides orales no debe exceder los 10 mg/día de prednisolona o equivalente ya que podrían enmascarar las respuesta a la aspirina. En los Estados Unidos de América, los pacientes continúan con toda la medicación, sólo los antihistamínicos, beta-2 agonistas de acción corta y los anticolinérgicos son suspendidos desde las 24 horas previas al

test.<sup>7</sup> Nuestro grupo sigue esta última tendencia, logrando un mejor control de la enfermedad basal y un menor intensidad de las reacciones durante el TEC.

Existen distintos tipos de TEC, dependiendo de la ruta de administración, como son el oral y el inhalatorio (bronquial y nasal) (tabla 3).

<b>Ruta</b>	<b>Oral</b>	<b>Bronquial</b>	
Uso en	Mundial	Europa	Europa y USA
AINE	Aspirina	Aspirina-lisina	Aspirina-lisina Ketorolaco
Sensibilidad	89-90 %	77-90 %	80-86 %
Especificidad	93 %	93 %	92.5-97.5 %
Tiempo requerido	2-3 días	1 día	1 día
Seguridad	+	++	+++++
Equipamiento	Espirómetro	Espirómetro Dosímetro	Espirómetro Rinometro acústico Rinomanómetro Medidor de flujo pico nasal

**Tabla 3. Comparación de los distintos métodos de provocación según la ruta de administración utilizada.**

## 6. El Test de exposición combinado nasal-oral con Ketorolaco/Aspirina

Nosotros empleamos un estudio secuencial basado en primer lugar en el TEC inhalatorio nasal con un AINE (ketorolaco) evaluando la respuesta de la vía nasal a través de un rinómetro acústico <sup>8,9</sup> (Tabla 4). Si en esta fase el paciente presenta una reacción positiva (generalmente de tipo nasal), se cataloga de EREA. Si por el contrario, no se evidencia respuesta clínica alguna durante el TEC inhalatorio nasal, el paciente es sometido a un TEC oral con aspirina u otro AINE potente inhibidor de la COX-1.

Es un método seguro, eficaz y además, como ventaja adicional, siempre asegura que ante un resultado negativo en la fase nasal con ketorolaco, el paciente pasará a una fase oral para confirmar o descartar la EREA. <sup>1,2, 8,9</sup>.

Se inicia el test de exposición por la fase de placebo, utilizado suero salino fisiológico (SSF) exclusivamente e instilándolo (1 puff) en cada fosa nasal. Una disminución del vol 2-8 inferior al 25 % tras la instilación de SSF, descarta la existencia de hiperreactividad nasal y nos permite seguir con la prueba, instilando el fármaco a dosis de 1 mg, 2 mg (1 puff en cada fosa nasal), 4 mg (2 puff en cada fosa nasal) y 6 mg (3 puff en cada fosa nasal) a intervalos de 30 minutos, hasta alcanzar una dosis acumulada de 13 mg de ketorolaco, Se considera una prueba positiva cuando el paciente desarrolla síntomas nasooculares y/o bronquiales y se observa un descenso del Vol 2-8 > 30 % con respecto al medido tras la instilación de SSF. Si el paciente no ha experimentado reacción durante la fase nasal, será citado para una fase oral con aspirina (u otro AINE potente inhibidor de la COX-1) con un intervalo mínimo de 7-15 días, para evitar una posible desensibilización silente.

## 7. El tratamiento de la EREA y la desensibilización con aspirina

El tratamiento comprende, por una parte, el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades concomitantes (control de la rinitis, del asma, el abordaje integral de la poliposis nasosinusal, etc) y, por otra parte, la evitación de AINE, la intro-

<b>Día 1</b> <b>Fase nasal<sup>1</sup></b>	
8:00 h	1 puff en fosa nasal (1 mg de ketorolaco)
8:30 h	1 puff en cada fosa nasal (2 mg de ketorolaco)
9:00 h	2 puff en cada fosa nasal (4 mg de ketorolaco)
9:30 h	3 puff en cada fosa nasal (6 mg de ketorolaco)
10:30 – 12: 30h	Observación clínica
<b>Día 2</b> <b>fase oral<sup>2</sup></b>	
8: 00 h	50 mg <sup>2</sup>
11:00 h	100 mg <sup>3</sup>
<b>Día 3</b> <b>Fase oral</b>	
8:00 h	250 mg
11:00 h	500 mg <sup>3</sup>

EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

<sup>1</sup>Una respuesta positiva durante la fase nasal es diagnóstica y no precisa completar la fase oral

<sup>2</sup>La fase oral comienza entre 7 y 14 días de obtener una respuesta negativa durante la fase nasal

<sup>3</sup>El paciente tras la administración de la última dosis tiene una fase de observación clínica adicional de 4 horas

**Tabla 4. Protocolo diagnóstico en pacientes con EREA seguido en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla**

ducción de alternativas terapéuticas eficaces y la desensibilización con aspirina en casos seleccionados.

En el caso de la EREA las recomendaciones son la evitación estricta de AINEs inhibidores potentes de la COX1. El paracetamol y el meloxicam son tolerados en más del 90 % de los casos. Los COXIB son bien tolerados en la mayoría de los pacientes. Pese a esta seguridad evidente, se debe comprobar la tolerancia mediante el TEC en todos los casos.

La única posibilidad de introducir un AINE potente inhibidor de la COX-1 en la EREA es por medio de la desensibilización.

La desensibilización en pacientes con EREA es universal y se mantiene mientras el paciente continúa el tratamiento con aspirina. En pacientes con EREA mal controlados, el tratamiento de mantenimiento con dosis de aspirina en torno a 300 – 650 mg diariamente, mejora el score global de síntomas asmáticos y nasooculares, mejora la calidad de vida, disminuye las polipeptomías, disminuye el número de visitas a urgencias/hospitalizaciones y disminuye el uso de glucocorticoides sistémicos.<sup>2,10</sup>

## 8. Bibliografía

- 1) QUIRALTE, J., BLANCO, C., DELGADO, J., ORTEGA, N., ALCÁNTARA, M., CASTILLO, R., & CARRILLO, T. (2007). «Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced reactions», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17(3), pp. 182-188.
- 2) KOWALSKI, M. L., ASERO, R., BAVBEK, S., BLANCA, M., BLANCA-LOPEZ, N., BOCHENEK, G., & CORTELLINI, G. (2013). «Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68 (10), pp.1219-1232.
- 3) BOCHENEK, G., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2013). «Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis», *Immunology and allergy clinics of North America* 33(2), pp.147-161.
- 4) BOCHENEK, G., KUSCHILL-DZIURDA, J., SZAFRANIEC, K., PLUTECKA, H., SZCZEKLIK, A., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2014). «Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(1), pp. 98-103.
- 5) KOWALSKI, M. L., MAKOWSKA, J. S., BLANCA, M., BAVBEK, S., BOCHENEK, G., BOUSQUET, J., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2011). «Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)–classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA», *Allergy*,66(7), 818-829.
- 6) NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E., BOCHENEK, G., MASTALERZ, L., ŚWIERCZYŃSKA, M., PICADO, C., SCADDING, G., & BACHERT, C. (2007). «EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity», *Allergy* 62 (10), pp. 1111-1118.
- 7) STEVENSON, D. D. (2009). «Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis», *Current allergy and asthma reports* 9(2), pp. 155-163.
- 8) LEE, R. U., WHITE, A. A., DING, D., DURSUN, A. B., WOESSNER, K. M., SIMON, R. A., & STEVENSON, D. D. (2010). «Use of intranasal ketorolac and modified oral

aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 105(2), pp. 130-135.

9) QUIRALTE, J., ÁVILA-CASTELLANO, R., CIMBOLLEK, S., KOWALSKI, M. L., & MAKOWSKA, J. (2014). «A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: new patients, new challenges», *Allergy* 69(6), pp.814-816.

10) WILLIAMS, A. N., & WOESSNER, K. M. (2008). «The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis», *Current allergy and asthma reports* 8(3), pp. 245-252.







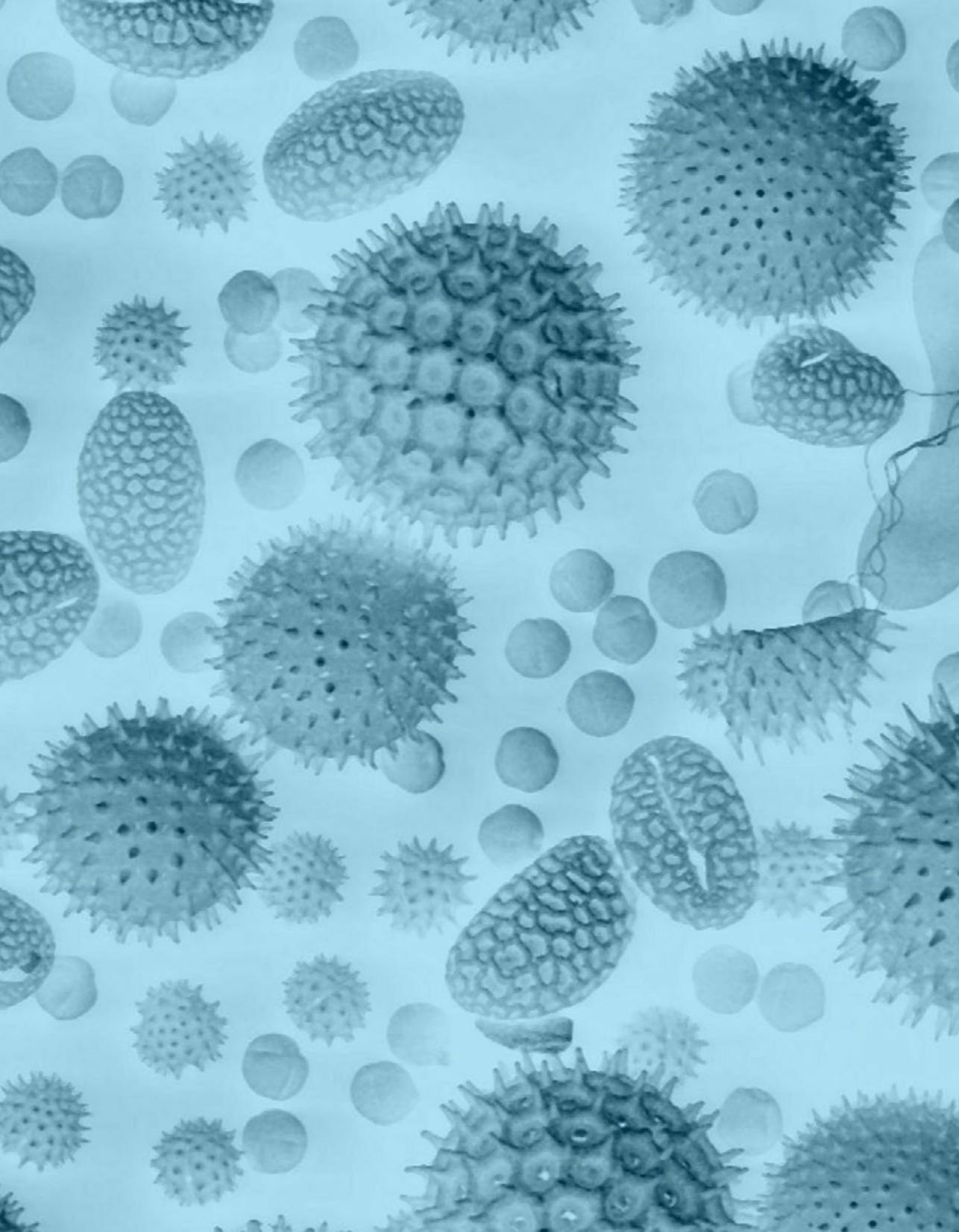
## Capítulo 8

### Enfermedad Respiratoria alérgica y comorbilidades digestivas

Joaquín Quiralte Enríquez

María del Robledo Ávila Castellano

Sección de Alergia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío



## 1. Introducción

Comorbilidad y multimorbilidad hablan de procesos coexistentes en un mismo individuo, dependientes o independientes, sincrónicos o asincrónicos y en donde la temporalidad en su aparición, y la gravedad de cada uno de los procesos pueden ser diferentes y en los que, la mayoría de las veces, interactúan de forma bidireccional entre sí sobre la historia natural de cada una de las enfermedades y su control. La enfermedad respiratoria alérgica (ERA) es el paradigma en este modelo.

La asociación de la ERA con ciertas comorbilidades digestivas como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se conoce desde hace mucho tiempo: a) la prevalencia de ERGE en asmáticos es muy elevada (entre 35 – 80% según las diferentes series); y b) en la mayoría de estos casos, se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas que afectan a la vía aerodigestiva y que son similares a la que presenta la ERA.

En estos últimos años, ha emergido una nueva entidad estrechamente ligada a la ERA y a la ERGE, que todavía complica más el manejo de las multimorbilidades digestivas asociadas a ambas entidades: la esofagitis eosinofílica (EoE).

Una EoE suele aparecer en un paciente varón, con una ERA previa de varios años de evolución, en el que, generalmente de manera insidiosa, se desarrollan síntomas digestivos de cierta entidad (especialmente disfagia intermitente para sólidos), que en muchas ocasiones acaban en un servicio de urgencias extrayendo endoscópicamente un bolo alimenticio impactado.

Rinitis, asma, ERGE, alergia a alimentos, todo junto y diferente a la vez, hace que dediquemos en este capítulo a hacer unas consideraciones breves que nos ayuden a comprender esta nueva enfermedad, a sospecharla, diagnosticarla y determinar las primeras medidas de tratamiento.

## 2. Que es la EoE?

La EoE es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por síntomas de disfunción esofágica y una infiltración eosinofílica en el epitelio esofágico. Los

principales aspectos epidemiológicos aparecen resumidos en la Tabla 1. Los síntomas típicos en adultos, son disfagia, pirosis e impactación aguda del alimento en la luz esofágica. Los niños más pequeños suelen presentar dolor abdominal, náusea/vómitos y síntomas de reflujo refractario al tratamiento (pérdida de peso, rechazo de la comida y, en los casos extremos, alteraciones en el crecimiento). Los niños más mayores pueden presentar síntomas más parecidos al fenotipo adulto, con disfagia e impactación.<sup>1</sup>

La EoE es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres
Es más común en la raza blanca
Está asociada en la mayoría de los casos con enfermedad respiratoria alérgica
La EoE se diagnostica con más frecuencia durante exposiciones intensas a aeroalérgenos (y trofoalérgenos)
Está presente hasta en un 20 % de pacientes sometidos a una endoscopia para estudio de disfagia

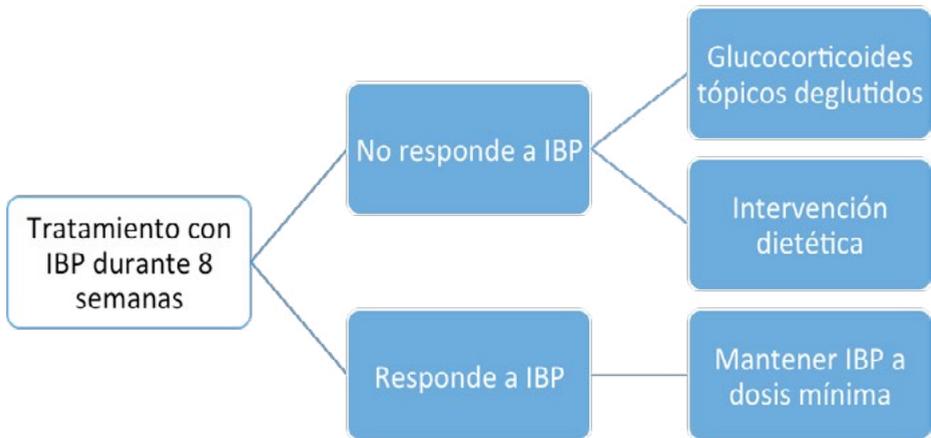
**Tabla 1. Aspectos epidemiológicos de la EoE**

### 3. Cómo se hace el diagnóstico de EoE?

El diagnóstico de EoE se basa en la existencia de síntomas compatibles de disfunción esofágica (criterios clínicos), en la confirmación de unos determinados hallazgos histopatológicos en la mucosa esofágica (criterios histológicos) y la exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica (aparecen reflejadas en la Tabla 2). Las guías clínicas actuales sugieren que las biopsias de la mucosa deben mostrar más de 15 eosinófilos por campo de alta definición. Debido a que el reflujo gastroesofágico puede asociarse con eosinofilia en el esófago, la EoE no debe diagnosticarse hasta después de que el paciente haya sido tratado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante al menos 8 semanas, y solamente si tras este tratamiento persiste la eosinofilia en la mucosa (Figura 1).<sup>1, 2</sup>

Enfermedades gastrointestinales eosinofílica
Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Chron
- Síndrome hipereosinofílico
- Acalasia
- Enfermedad de injerto contra el huesped

**Tabla 2. Otras causas de eosinofilia esofágica**



**Figura 1. Actitud ante el paciente con síntomas de disfunción esofágica y eosinofilia en la mucosa esofágica.**

## 4. Cuáles son los hallazgos endoscópicos más relevantes en la EoE?

Los pacientes con EoE suelen presentar diversos hallazgos en la mucosa esofágica que los caracterizan, como son la existencia de anillos concéntricos (fijos o transitorios), las estrías longitudinales, placas de exudados blanquecinos, mucosa frágil y estenosis (bien dominante en un segmento del esófago o difusa) (Tabla 3).<sup>1</sup>

Los anillos concéntricos y las estrías longitudinales aparecen hasta en la mitad de los casos
Un 10 % de pacientes con EoE tiene un aspecto normal de la mucosa esofágica.
La probabilidad de la fibroestenosis puede estar asociada a una evolución más larga de la enfermedad

Tabla 3. Los hallazgos endoscópicos en la EoE

## 5. Que debemos conocer del análisis histopatológico en la EoE?

Las biopsias de la mucosa esofágica son esenciales para establecer el diagnóstico de EoE. La EoE puede afectar de forma no homogénea a la mucosa esofágica, por lo que una única biopsia tiene una sensibilidad baja (55 %) para el diagnóstico. El incremento en el número de biopsias de la mucosa (hasta 6), aumenta la sensibilidad del procedimiento diagnóstico hasta el 99 %. Se debe tomar siempre una biopsia del esófago distal y del medio que ayudan a distinguir la eosinofilia asociada al reflujo gastroesofágico. Las muestras que se toman sobre las estrías longitudinales o sobre las placas blancas de exudado mejorar aún más la sensibilidad diagnóstica.

## 6. Que es la eosinofilia esofágica que responde a un inhibidor de la bomba de protones (EER- IBP)?

El diagnóstico de EoE requiere que la infiltración eosinofílica de la mucosa esofágica persista a pesar de un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 8 semanas. Hasta un 50 % de pacientes con un fenotipo aparente de EoE responde clínica e histológicamente a un tratamiento con IBP. La eosinofilia esofágica que responde a IBP es una nueva entidad indistinguible clínicamente, endoscópicamente e histopatológicamente de la EoE. Sin embargo, algunos autores creen que la eosinofilia esofágica sensible a IBP es más un subfenotipo de EoE que una nueva entidad.<sup>1,2</sup>

## 7. Qué intervenciones terapéuticas pueden realizarse en EoE?

El abordaje terapéutico de los pacientes con EoE se basa en tres elementos fundamentales (las 3 D de la literatura anglosajona: *drugs, diet and dilation*): los fármacos, las intervenciones dietéticas y la dilatación esofágica en casos resistentes al tratamiento).<sup>2,3</sup>

## 8. Los fármacos usados en la EoE

Los glucocorticoides tópicos son el pilar del tratamiento en la EoE. Los glucocorticoides inhiben las citoquinas proinflamatorias en la mucosa, y por tato, reducen la migración de los eosinófilos hacia ella. La fluticasona aerosolizada deglutida y la suspensión oral de budesonida han demostrado que disminuyen la densidad de eosinófilos en la mucosa esofágica e inducen a una mejoría de los síntomas clínicos. Sin embargo, su suspensión determina con frecuencia la recurrencia de los síntomas y hasta en un 10 % de casos su uso puede asociarse con candidiasis esofágica (que parece dosis dependiente)

Desde 2005, la descripción de la eosinofilia esofágica sensible a IBP, bien como una nueva entidad o como un subfenotipo de EoE, ha posicionado a los IBP como un grupo farmacológico clave en el manejo de esta enfermedad. Un me-

tanálisis reciente ha demostrado que hasta la mitad de 619 pacientes con EoE alcanzaban una remisión histológica e incluso hasta el 60 % de ellos presentaban un alivio significativo de sus síntomas. Incluso la tendencia a la mejoría era más marcada si el IBP era administrado cada 12 horas en vez de una sola vez al día. Una vez alcanzada la remisión histológica, la mayoría de los pacientes (aproximadamente un 75 %) la mantienen cuando las dosis de IBP se disminuyen a la dosis mínima eficaz. En la ¼ parte en los que la enfermedad se activa, un aumento en la dosis de IBP consigue de nuevo la remisión histológica.<sup>1,2</sup>

## 9. La intervención dietética en EoE

Desde su descripción inicial en los 1990, EoE se ha reconocido como una forma peculiar y específica de alergia a los alimentos. En 1995, Kelly et al demostró en niños con una formas graves de EoE se obtenía una remisión clínica e histológica tras aplicar una fórmula elemental a base de aminoácidos y demostró que la reintroducción de ciertos alimentos determinaba la recurrencia de la eosinofilia esofágica.<sup>4</sup> En la década siguiente, Kagalwalla et al describió que la eliminación empírica de 6 grupos de alimentos (leche, huevo, trigo, soja, frutos secos y marisco) inducía una remisión de la EoE en niños.<sup>5</sup> Esta observaciones clínica no se aplicaron de forma directa y completa a los adultos hasta el año 2012, en el que Gonsalves et al demostraron que hasta ¾ partes de pacientes con EoE responden a una intervención dietética retirando los 6 grupos de alimentos.<sup>6</sup> Estos 3 estudios pivotaes han supuesto que en la actualidad, la intervención dietética sea considerada la primera línea de tratamiento en adultos y niños con EoE.

## 10. Las diferentes formas de intervención dietética en la EoE

La intervención dietética está basada fundamentalmente en tres tipos de dietas: la dieta elemental, la dieta dirigida basada en pruebas de alergia y la dieta experimental.

La Dieta elemental está basada en una fórmula elemental de aminoácidos y hasta en el 90 % de los casos se conseguía la remisión histológica. La ventaja de ésta dieta es la rápida resolución clínica e histológica con una media de 8,5 días a 4

semanas. Como inconvenientes para su aplicación es que muchos niños requieren de sonda nasogástrica para su administración y de aportes nutricionales por desnutrición. En los adultos, además esta dieta determina una escasa adherencia al tratamiento y un largo periodo para reintroducción de todos los alimentos retirados de la dieta.

La Dieta dirigida por pruebas de alergia: En este tipo de dieta se eliminan sólo aquellos alimentos que han presentado un resultado positivo en los test cutáneos (bien los test epicutáneos de lectura inmediata o en los test de parche con alimentos). Con este tipo de intervención se obtiene una remisión histológica variable en torno al 60%. La ventaja de esta dieta es que si existe una correcta interpretación de las pruebas de alergia, se reducen el número de alimentos evitados, reduciéndose el tiempo de intervención dietética y el tiempo de reintroducción de los alimentos.

En la Dieta experimental, se eliminan de la dieta aquellos grupos de alimentos que con más frecuencia han sido relacionados con la EoE, a pesar de la existencia de test cutáneos a alimentos persistentemente negativos. La más extendida es la dieta de eliminación de seis alimentos (leche, huevo, legumbres, cereales, mariscos y frutos secos). Se consigue una remisión histológica hasta en el 70% de los casos<sup>6</sup>. Una variante de ésta dieta, publicada por Lucendo et al consiste en la eliminación de solo cuatro alimentos (leche, huevo, legumbres y cereales) consiguiendo remisión en el 53 % de los pacientes). Al igual que en la anterior, se reducen los alimentos evitados con respecto a la dieta elemental y el tiempo de reintroducción de los alimentos.

## 11. Una propuesta de algoritmo en el manejo de la EoE

La finalidad del tratamiento de la EoE es 1) la remisión clínica, 2) la remisión histológica mantenida de la inflamación, para prevenir la fibroestenosis; y 3) la ausencia de iatrogenia y de deficiencias nutricionales durante el manejo del paciente.<sup>2</sup>

En primer lugar, ante un paciente con síntomas de disfunción esofágica y un diagnóstico histopatológico de eosinofilia en la biopsia de la mucosa esofágica,

los IBP son los fármacos de primera línea para el manejo de esta enfermedad (Figura 1).

En segundo lugar, si el tratamiento con IBP falla, nosotros, en el Hospital Virgen del Rocío, aplicamos de forma conjunta el tratamiento con glucocorticoides deglutidos e intervenciones dietéticas individualizadas en cada uno de los pacientes, dependiendo del resultado e interpretación de las pruebas cutáneas, (realizándose una dieta dirigida por pruebas de alergia, o dieta experimental en el caso de falta de respuesta a la anterior o en el caso de pruebas de alergia negativas).

En tercer lugar, se evaluará la respuesta a cada opción terapéutica mediante endoscopias con toma de biopsias. La endoscopia sólo se realizará tras el tratamiento con IBP y tras la remisión clínica durante las intervenciones dietéticas.

En cuarto lugar, procedemos a la reintroducción en la dieta de los distintos grupos alimentarios retirados, con el fin de identificar la implicación de un alimento/s específico/s en la EoE. La valoración de la tolerabilidad a alimentos se establece exclusivamente por métodos no invasivos basados en la aplicación de cuestionarios específicos y escalas visuales analógicas (EVA).

## 12. Bibliografía

- 1) SINGLA M.B., MOAWAD F.J., (2016), «An overview of the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis», *Clinical and translational gastroenterology*, 7(3), e155.
- 2) GONZÁLEZ-CERVERA, J., LUCENDO, A.J. (2015), «Eosinophilic Esophagitis: An Evidence-Based Approach to Therapy», *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 26(1), pp. 8-18.
- 3) GONSALVES, N., (2015). «Dietary therapy for eosinophilic esophagitis», *Gastroenterology & hepatology*, 11(4), pp. 267.
- 4) KELLY, K. J., LAZENBY, A. J., ROWE, P. C., YARDLEY, J. H., PERMAN, J. A., & SAMPSON, H. A. (1995). «Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal

reflux: improvement with an amino acid-based formula», *Gastroenterology* 109(5), pp.1503-1512.

5) KAGALWALLA, A. F., SENTONGO, T. A., RITZ, S., HESS, T., NELSON, S. P., EMERICK, K. M., & LI, B. U. K. (2006). «Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis», *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4(9), pp.1097-1102.

6) GONSALVES, N., YANG, G. Y., DOERFLER, B., RITZ, S., DITTO, A. M., & HIRANO, I. (2012). «Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors», *Gastroenterology* 142(7), pp.1451-1459.





# Capítulo 9

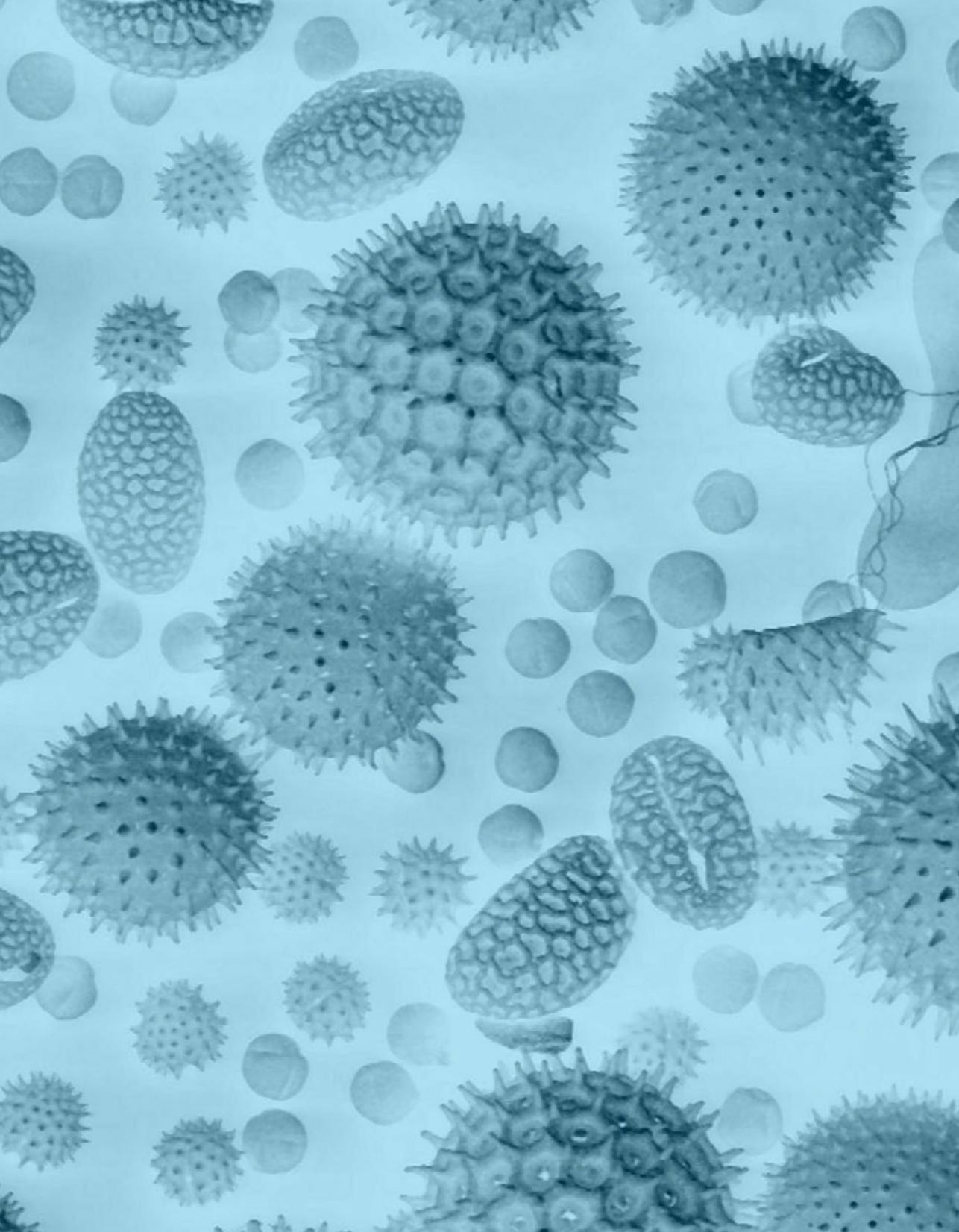
## Importancia de la alergia a alimentos en pacientes con rinitis y asma

**J. Fernando Florido López** <sup>(1)</sup>

**Julián López Caballero** <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad Alergología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

<sup>(2)</sup> Unidad Alergología. Hospital Vithas Salud. Granada



## 1. Introducción

La relación entre asma y rinitis y alergia a alimentos es motivo de discusión desde hace años, pero la demostración, con los datos disponibles, de un mecanismo patogénico común no está aún clarificada. En adultos, esta relación no va más allá de casos clínicos comunicados, los cuales afirman que la hipersensibilidad alimentaria puede desencadenar o empeorar los síntomas de la enfermedad respiratoria. Se ha demostrado que tener asma podría ser un factor de riesgo para una reacción fatal a alimentos y que la alergia a alimentos podría ser un riesgo para la falta de control del asma<sup>(1-3)</sup>. Hace ya tiempo, que Oehling et al. demostraron que un tercio de los niños con alergia a los alimentos también tienen asma<sup>(4)</sup> y también se sabe que aproximadamente un 4-8% de los niños con asma tienen alergias a los alimentos<sup>(5)</sup>. Aunque la prevalencia de alergia a alimentos en adultos con asma todavía se desconoce, se ha demostrado que los pacientes adultos con alergia a uno o más alimentos tuvieron un aumento de hospitalizaciones por asma<sup>(1)</sup>, y en un estudio de Woods et al., se demostró que los adultos con probable alergia a cacahuete y gamba son más frecuentes los episodios de asma<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la inhalación de aerosoles de partículas de alimentos puede conducir al desarrollo y mantenimiento del asma en adultos<sup>(7)</sup>, lo cual también llega a ser causa de enfermedad profesional en trabajadores de panaderías, pescaderías y cocinas de establecimientos hosteleros.

Otro tema de interés es, si existe una relación probable entre el asma y los síntomas gastrointestinales en adultos, lo cual fue apoyado previamente en un estudio realizado por Powel et al. quienes confirmaron que los asmáticos generalmente experimentaron más síntomas gastrointestinales que la población no asmática<sup>(8)</sup>. En un estudio reciente, realizado en los Países Bajos, se encontró una asociación entre los síntomas gastrointestinales y asma/EPOC<sup>(9)</sup>.

Además, en pacientes con colon irritable y enfermedad inflamatoria del colon existe una mayor frecuencia de hiperactividad bronquial, situación que es apoyada adicionalmente en un estudio sobre pacientes que sufrían de asma en comparación a los sujetos atópicos asintomáticos<sup>(10)</sup>.

El hecho de que la alergia a alimentos no haya sido separada, conceptualmente, del conjunto de Reacciones Adversas a Alimentos en algunas clasificaciones, hace que la prevalencia exacta sea difícil de establecer y más aún el asma, como manifestación aislada o conjunta de la alergia a alimentos. Reacciones Adversas a Alimentos (RRAA) serían todas aquellas reacciones clínicas anormales por la ingestión, contacto o inhalación de un alimento o aditivo alimentario. En cambio, la alergia a alimentos sería un subgrupo de estas RRAA, en las que “se ha demostrado un mecanismo inmunológico”; abarcando tanto las RRAA mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), no mediadas por la IgE (mediadas por células) o ambas (mecanismo mixto). No obstante, esta definición puede ser problemática, toda vez que otras reacciones no alérgicas, como las de intolerancia a alimentos que incluyen mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos o no definidos son frecuentemente confundidas como alergia a alimentos. Definiciones que han sido tema de debate de grupos de interés y, desarrollo de guías para el manejo de la alergia a alimentos como el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAD) <sup>(11)</sup> o más recientemente la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) <sup>(12)</sup>. (Figura 1)

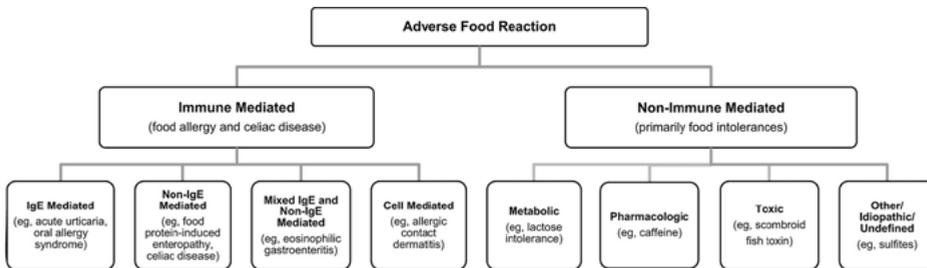


Figura 1

La alergia a alimentos y el asma pueden coexistir como manifestación clínica en el contexto de una reacción grave (anafilaxia). El broncoespasmo está presente en paciente que sufre anafilaxia hasta en el 30% de los casos

pudiendo alcanzar gran intensidad en pacientes con asma de base, más aun si este no está bien controlado

Estudios llevados a cabo en Estados Unidos (13-15) evaluaron la relación ente alergia a alimentos y asma con varias conclusiones:

- Los pacientes asmáticos que tienen alergia a alimentos son más propensos a recibir atención en urgencias y hospitalizaciones debidas al asma.
- Los niños asmáticos sensibilizados a leche, trigo, cacahuete, o el huevo (demostrado por la presencia de sIgE), tienen una mayor tasa de hospitalización que niños con asma que no están sensibilizados y también requieren un mayor uso de esteroides. La percepción subjetiva de ser alérgico a alimentos, es significativamente más probable en pacientes con asma ingresados en la unidad de cuidados intensivos en comparación con los pacientes con asma con atención sólo ambulatoria o que están ingresados en el hospital, pero no en la UCI.
- Los pacientes con asma con la percepción subjetiva de alergia a alimentos tienen significativamente mayor gravedad del asma y son más propensos a ser hospitalizados por asma.
- Por otra parte, en niños con anafilaxia fatal o casi fatal debida a alimentos, demuestran que todos o casi todos los pacientes que murieron también tenían asma.

## **2. Asociaciones entre alergia a alimentos rinitis y asma**

Aparte de los síntomas respiratorios, nasales y/o bronquiales, que se producen como manifestación clínica puntual tras la ingesta de un alimento al que el paciente esté sensibilizado, los pacientes con alergia a alimentos tienen riesgo mayor de desarrollar asma y de intensidad grave.

### **2.1. La marcha alérgica**

La teoría de la Marcha Atópica, desarrollada en años recientes, señalaba que los niños con antecedentes familiares de atopia y sensibilización a proteínas de

alimentos en la primera infancia están en alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica respiratoria posterior <sup>(16)</sup>. Incluso en niños alérgicos a huevo seguidos hasta los cuatro años de edad se encuentra aumento del riesgo de alergia respiratoria (rinitis o asma) con odds ratio [OR] 5,0;(IC del 95%: 1,1 a 22,3), con un valor predictivo positivo del 55 por ciento <sup>(17)</sup>.

En un seguimiento a 10 años sobre la prevención y la incidencia del asma por alergia a ácaros (PIAMA) con una cohorte que incluyó 565 niños de madres alérgicas, la sensibilización a huevo al año de edad fue un mejor predictor de desarrollar asma en los últimos años que la sensibilización a la leche de vaca <sup>(18)</sup>.

## 2.2. Marcadores de gravedad del asma

La alergia a alimentos puede ser un marcador de gravedad del asma así como de intensidad e incluso mortalidad en las reacciones anafilácticas. En el estudio ISSAC sobre asma y alergia se encontró que estudiantes asmáticos y alérgicos a alimentos, de 13 a 14 años de edad, tenían un significativo mayor número de marcadores de asma grave que aquellos sin alergia a alimentos <sup>(19)</sup>.

## 2.3. Rinitis y alergia a alimentos

La presencia de rinitis podría agravar la respuesta a alérgenos alimentarios en la mucosa intestinal. En pacientes con rinosinusitis crónica, la secreción a nivel de la mucosa nasal, con frecuencia esta colonizada por *Staphylococcus aureus* productores de enterotoxina estafilocócica B (SEB). Esta toxina es capaz de actuar como un superantígeno, estimulando a las células T y modificando la homeostasis gastrointestinal aumentando absorción de alérgenos alimentarios. <sup>(20)</sup>.

## 3. Patogénesis

Son varias las vías que establecen una relación entre alergia respiratoria (rinitis y asma) y alergia a alimentos (Tabla 1)

MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE

Por Ingestión:

- Síntomas respiratorios aislados
- Síntomas respiratorios en el contexto de anafilaxia

Por inhalación:

- Asma y Rinitis ocupacional
- Asma y Rinitis No ocupacional

NO MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE

Por Ingestión de Aditivos alimentarios

- Asma inducido por sulfitos
- Rinitis por aditivos alimentarios

Por ingestión de especies y alimentos muy calientes

- Rinitis gustativa

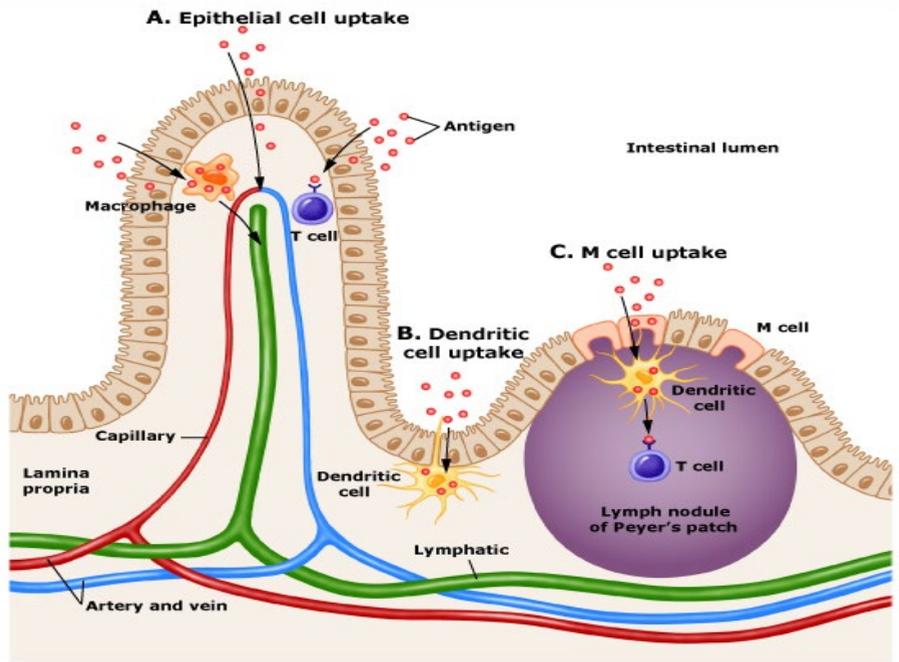
**Tabla 1. Relación etiopatogenica entre alergia respiratoria y alergia a alimentos**

Un número de diferentes alérgenos alimentarios pueden inducir síntomas respiratorios a través de la ingestión, vía natural de exposición a alimentos y/o por inhalación. Estos alimentos incluyen cacahuete, nueces, pescado, mariscos, huevos de gallina, leche de vaca, verduras, harinas de cereales y las semillas. En los niños además, la sensibilización puede ocurrir a través de la piel sobre todo en pacientes con Dermatitis atópica y grado marcado de inflamación crónica. Los factores que favorecen la adquisición de alergia a los alimentos con manifestaciones respiratorias en la edad adulta incluyen la sensibilización al polen y la exposición profesional por inhalación.

### 3.1. Por ingestión

Los antígenos alimentarios, pueden atravesar la pared intestinal por endocitosis, contactando con prolongaciones de las células dendríticas hasta la luz intestinal o principalmente gracias a la acción de las Células M del epitelio (Figura 2).

#### Antigen uptake in the gut



Antigens may be taken up from the gut lumen by three different cell types. A) Soluble antigen can cross the epithelium via transcellular (endocytosis) or paracellular routes. B) Dendritic cells can extend dendrites into the lumen and sample antigen. C) M cells in Peyer's patches take up particulate antigens. Modified with permission from: Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:3. Illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved. Copyright © 2005 Elsevier Inc.

Figura 2

Por cualquiera de estas vías el antígeno inducirá una respuesta inmunológica:

- Alergia alimentaria mediada por IgE con participación de linfocitos Th2 y su perfil de secreción de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13).
- Alergia alimentos No IgE mediada (IFN-gamma, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ )
- Inducción de tolerancia con implicación entre otras de células Treg.

El tracto gastrointestinal forma parte de un sistema inmunológico de mucosas (MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue) del que forman parte también los tejidos bronquial, nasofaríngeo, mamario, lagrimal, genitourinario, es decir, todas las vías por donde puede entrar un Ag. En el MALT hay zonas inductoras de facilitación de entrada y procesamiento del Ag y zonas efectoras donde residen los linfocitos B y T.

La entrada normal de macromoléculas está regulada, entre otros, por las células M que cubren las placas de Peyer y muestran el Ag al tejido linfático subyacente, esta absorción de macromoléculas permite en los recién nacidos el paso de proteínas maternas como las inmunoglobulinas y factores de crecimiento beneficiosos. Pero si en un adulto la barrera se deteriora, el paso de estas proteínas puede tener consecuencias clínicas. Se ha visto un aumento de permeabilidad del MALT en asmáticos, por ello se considera que en la alergia alimentaria unida a asma hay un fallo general del MALT.

### **3.2. Por inhalación**

Varias investigaciones han puesto de manifiesto casos de enfermedad alérgica respiratoria provocada por la inhalación de alérgenos alimentarios presentes en el aire. Estas exposiciones se pueden producir tanto en ámbitos ocupacionales como no ocupacionales. La exposición prolongada a altos niveles de alérgenos alimentarios, como ocurre en lugares de trabajo, aumenta el riesgo de sensibilización. Las exposiciones ocupacionales a los alérgenos alimentarios en el aire también pueden resultar en asma crónica.

Se han descritos casos en que personas muy sensibilizadas a marisco y pescado, pueden reaccionar cuando se exponen al alérgeno en forma de aerosol en una marisquería (cocedero de mariscos) o incluso en mercados de pescado al aire libre. A nivel doméstico pueden aparecer síntomas respiratorios en niños sensibilizados cuando los alérgenos de alimentos como el pescado, mariscos, huevos, garbanzos, trigo sarraceno o se cocinan en un área confinada. También en adultos se describió el “asma ocupacional del ama de casa” con la preparación y cocción de diferentes verduras como judías verdes y acelgas.

Es conocida también la importancia de las harinas de cereales o polvo de soja como agentes causales de la enfermedad profesional conocida como “asma del panadero”.

Estos datos ponen de relieve la importancia de considerar los alimentos como aeroalergenos en pacientes asmáticos con alergia a los mismos y que las medidas de evitación en la dieta por sí sola, pueden no ser suficientes para estos individuos y otras medidas ambientales podrían ser necesarias para limitar la exposición a los alimentos en forma de aerosol.

Un alto porcentaje de los pacientes con asma perciben que los aditivos alimentarios empeoran sus síntomas respiratorios. Sin embargo, la provocación doble ciego controlada con placebo, no suelen confirmar estos factores desencadenantes. Diferentes aditivos alimentarios, entre los que se incluyen sulfitos y benzoato de sodio, han sido implicados en este tipo de reacciones respiratorias adversas

#### **4. Diagnóstico de alergia a alimentos y asma relacionado**

El procedimiento diagnóstico se inicia realizando una cuidadosa anamnesis que pueda relacionar las manifestaciones clínicas, en este caso respiratorias, con la ingesta del alimento sospechoso de causar los síntomas. Establecer la respuesta inmunológica y demostración de la sensibilización alérgica y por último, la confirmación diagnóstica mediante pruebas de reexposición y/o provocación. Para el diagnóstico del asma bronquial por alergia a alimentos o exacerbado por los mismos debería ser de gran interés poner de manifiesto, mediante la espirometría, una obstrucción al flujo aéreo (descenso del FEV1) realizando la prueba

antes y tras la ingesta o inhalación del alimento sospechoso de causar la reacción (prueba de provocación y/o broncoprovocación).

Es poco probable la etiología alérgica por alimentos, si los síntomas respiratorios persisten después de instaurar dietas de eliminación o medidas que eviten la inhalación de partículas alergénicas. Los síntomas respiratorios que reaparecen después de restablecer una dieta regular o la reexposición ambiental, deben ser evaluados con una prueba de provocación

#### **4.1. Historia clínica**

Considerando la posible implicación de varios órganos y sistemas (piel, tracto gastrointestinal, aparato respiratorio, y sistema cardiovascular) y múltiples mecanismos inmunológicos, podemos encontrar un amplio espectro de sintomatología bajo el paraguas de la alergia a alimentos.

La piel es el órgano de choque más afectado con la aparición de urticaria aguda y remisión en una o dos horas. En ocasiones puede acompañarse de angioedema que puede llegar a ser grave en determinadas localizaciones como la glotis. El síndrome de alergia oral se caracterizaría por la aparición de síntomas leves limitados al área peribucal y orofaríngea.

Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor cólico) suelen ser acompañantes de los síntomas cutáneos y generalmente de aparición algo más tardía. Igual sucede con los síntomas respiratorios, rinitis y/o asma bronquial que aparecen en reacciones adversas de mayor gravedad formando parte de un cuadro de anafilaxia.

#### **4.2. Procedimientos diagnósticos**

Cualquier procedimiento deberá estar basado y dirigido por una historia y evaluación clínica cuidadosa. La determinación “in vivo” mediante prueba cutánea o “in vitro” (sIgE) para alérgenos alimentarios son las primeras pruebas a realizar. Sin embargo, es bien conocido que ni la historia ni la medición de la sensibilización por sí mismas, pueden diagnosticar con precisión la alergia alimentaria y el asma

causados por alimentos. Por ello, la dieta de eliminación con fines de diagnóstico y la prueba de provocación aún se requieren, para definir la alergia alimentaria y el asma por alergia a alimentos.

#### 4.2.1. Pruebas Cutáneas

El prick test es la técnica de elección, pone de manifiesto la presencia de IgE específica frente al alimento en mastocitos cutáneos. Se pueden realizar a cualquier edad, y evitarse en zonas de dermatitis atópica activa y si el paciente recibe antihistamínicos.

El uso de extractos de alérgenos de alimentos de buena calidad, con demostrada eficacia clínica y presencia de alérgenos relevantes es muy recomendable, lo cual sucede en la mayoría de extractos de leche, huevo, frutos secos, pescados y mariscos. Con otros alimentos, debido a una posible representación insuficiente de algunos alérgenos o inestabilidad de las proteínas alergénicas, pueden ocurrir reacciones falsas negativas. Para solucionar este inconveniente deberemos realizar preferentemente la técnica de “prick by prick”, como sucede con la mayoría de las frutas y verduras.

Un test cutáneo positivo informa solo de sensibilización al alimento. El prick test tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) muy alto y en la mayoría de los casos excluye el diagnóstico, pero un Valor Predictivo Positivo (VPP) bajo, que obliga a otras técnicas para confirmar el diagnóstico.

#### 4.2.2. Determinación de IgE específica en suero (sIgE)

Su positividad al igual que el prick-test solo indica sensibilización pero no necesariamente reactividad clínica. En pruebas de diagnóstico molecular o basado en componentes (CRD), se pueden medir sIgE frente a moléculas alergénicas individuales de los alimentos con el potencial de mejorar la sensibilidad y especificidad para el alimento seleccionado.

### 4.2.3. Provocación Oral Controlada (POC)

Sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico de alergia o demostrar la tolerancia oral a un determinado alimento. Existen diferentes pautas propuestas por las Academias Americana y Europea de Alergia en un reciente consenso PRACTALL <sup>(21)</sup>, que describen los procedimientos de las pruebas de provocación en detalle. Estas recomendaciones se refieren a las múltiples variables que intervienen en el diseño de la prueba: selección de pacientes, los criterios de seguridad, el tipo y la cantidad del alérgeno alimentario a administrar, intervalo entre las dosis, valoración de resultados, etc.

La POC se puede realizar de forma abierta o ciega, simple o doble ciego. La provocación doble ciego controlado con placebo, (PODCCP) se considera el “Gold estándar” para el diagnóstico de la alergia alimentaria.

Con el fin de evitar reacciones graves, los pacientes reciben el alimento desde dosis pequeñas con aumentos generalmente semilogarítmicos y a intervalos establecidos.

La POC finaliza si aparecen reacciones clínicas objetivas o se consume la última dosis sin síntomas clínicos. Las reacciones suelen aparecer dentro de las dos horas después de la última ingesta del alimento.

En un intento de estandarizar la metodología de estas pruebas, se han diseñado Scores de síntomas, que son de esperar tras la administración del alimento problema y que en cuanto a sintomatología respiratoria de vías altas y bajas queda reflejada en la Tabla 2 modificada de Bock <sup>(22)</sup> y Nowak-Wegrzyn <sup>(23)</sup>.

El seguimiento de la espirometría basal y tras la administración de cada una de las dosis del alimento es imprescindible en el estudio asma bronquial cuyo origen sea la alergia a alimentos.

### 4.2.4. Asma por inhalación de alimentos

Ante la sospecha de este mecanismo de producción del asma, bien de origen ocupacional o no y una vez realizadas las exploraciones anteriores, podríamos

establecer la etiología del asma con pruebas directas o indirectas de exposición y/o provocación bronquial.

### 4.3. Monitorización del flujo espiratorio máximo

Puede ser de interés, sobre todo en el diagnóstico de asma ocupacional, mediante la determinación cuatro veces al día del PEF en periodos de dos semanas, cuando el paciente está trabajando y otras dos en periodo de baja laboral o vacaciones. El tratamiento del paciente no debe variarse durante el periodo de seguimiento lo cual puede alterar la interpretación de los resultados. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados<sup>(24)</sup>. El hallazgo más claro es la presencia de variabilidad diurna superior al 20% durante los días de exposición y no durante los días de baja laboral o vacaciones. Figura 3.

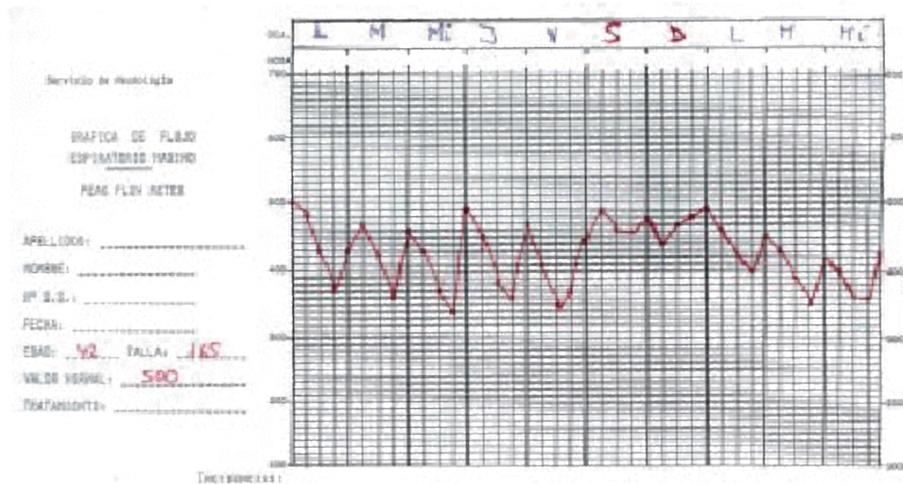


Figura 3. Registro de Peak-Flow. Diferencia en la variabilidad diaria entre días laborables y fines de semana.

#### 4.4. Provocación bronquial específica

Consiste en la inhalación de un aerosol o polvo obtenidos a partir del alimento, en dosis bajas y progresivamente crecientes. La prueba debe realizarse de forma controlada en el laboratorio de función respiratoria o en el lugar de exposición (normalmente lugar de trabajo), exponiendo al paciente durante periodos de tiempo crecientes. Es necesaria la monitorización seriada y a cortos intervalos del FEV1. El objetivo de la provocación bronquial específica con el alimento es confirmar la existencia de broncoconstricción por lo que su uso prácticamente queda relegado al diagnóstico del asma de origen ocupacional.

SCORE	Síntomas Nasales (Estornudos/prurito)	Síntomas Bronquiales	Afectación Laringea
0	Ausente	Ausente	Ausente
1 Leve	Algún estornudo, hidrorrea leve	Sibilancias espiratorias	Carraspera, odinofagia, tos
2 Moderado	>10 estornudos, conjuntivitis. hidrorrea	Sibilancias ins y espiratorias	Disfonia , tos seca frecuente
3 Grave	Prurito naso/ocular, edema periorbitario hinchazón, salvas de estornudos hidrorrea persistente	Uso de musculatura accesoria, sibilancias audibles sin fonendoscopio	Estridor

**LEYENDA:**

Síntomas en color Verde: Continuar dosis previstas de Prueba Provocación

Síntomas en color Naranja: Precaución, considerar repetir antes que continuar escalado de dosis; si > 3 áreas en naranja Prueba positiva

Síntomas en color Rojo: Si objetivos, Prueba positiva.

Tabla 2. Síntomas respiratorios a evaluar en Provocación con alimentos

## 5. Bibliografía

- 1) BERNS SH, et al. (2007), «Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults», *J Asthma* 44, pp. 377–81.
- 2) ROBERTS G, et al. (2003) «Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study», *J Allergy Clin Immunol* 112, pp.168–74.
- 3) BOCK SA, et al. (2001) «Fatalities due to anaphylactic reactions to foods», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 191–3.
- 4) OEHLING A, et al. (1980). «Food allergy and child asthma», *Allergol Immunopathol (Madr)*, 8 pp. 7–14.
- 5) ROBERTS G, et al. (2003). «Food allergy and asthma—what is the link?», *Paediatr Respir Rev* 4, pp. 205–12.
- 6) WOODS RK, et al. (2002). «Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema», *Ann Allergy Asthma Immunol* 88, pp. 183–9.
- 7) BOULET L.P., et al. (2014). «F. Occupational asthma to fish», *Occup Environ Med* 71, pp. 804.
- 8) POWELL N, et al. (2007). «Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease», *Postgrad Med J* 83, pp.182–6.
- 9) TIELEMANS MM, et al. (2013) «Gastrointestinal symptoms are still prevalent and negatively impact health-related quality of life: a large cross-sectional population based study in The Netherlands», *PLoS One* 8(7):e69876.
- 10) WHITE AM, et al. (1991). «Airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with irritable bowel syndrome», *Gastroenterology* 100, pp. 68–74.
- 11) BOYCE JA., et al. (2010). «Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel», *J Allergy Clin Immunol*, 126 Suppl 6, pp. S1.
- 12) MURARO A., et al. (2014). «On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy», *Allergy* 69, pp. 1008.

- 13) VOGEL NM, et al. (2008). «Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma», *J Asthma* 45, pp. 862-6.
- 14) WANG J, et al. (2005). «Food allergen sensitization in inner-city children with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 1076-80.
- 15) SAMPSON HA, et al. (1992). «Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents», *N Engl J Med* 327(6), pp. 380-4.
- 16) PERONI DG, et al. (2002). «Food allergy: what can be done to prevent progression to asthma? », *Ann Allergy Asthma Immunol*, 89:44.
- 17) TARIQ SM, et al. (2000). «Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease years of age», *Pediatr Allergy Immunol*, 11 pp.162
- 18) BEKKERS MB, et al. (2013). «Hen's egg, not cow's milk, sensitization in infancy is associated with asthma: 10-year follow-up of the PIAMA birth cohort», *J Allergy ClinImmunol*132, pp. 1427.
- 19) GRAIF Y, et al. (2012). «Association of food allergy with asthma severity and atopic diseases in Jewish and Arab adolescents», *Acta Paediatr* 101, pp.1083.
- 20) YANG PC, et al. (2006). «A murine model of ulcerative colitis: induced with sinusitis-derived superantigen and food allergen», *BMC Gastroentero* l3, pp. 5-6 [Erratum in *BMC Gastroenterol*, 6 pp. 23.
- 21) SAMPSON HA, et al. (2012). «Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report», *J Allergy ClinImmunol*130, pp. 1260-74
- 22) BOCK SA, et al. (1988). «Double blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual», *J Allergy ClinImmunol*82, pp. 986-97.
- 23) NOWAK-WEGRZYN A, et al. (2009). «Work Group report: oral food challenge testing», *J Allergy Clin Immunol* 123, pp. 365-83.
- 24) BERNSTEIN DI (2011). «Genetics of occupational asthma», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11, pp. 86-9





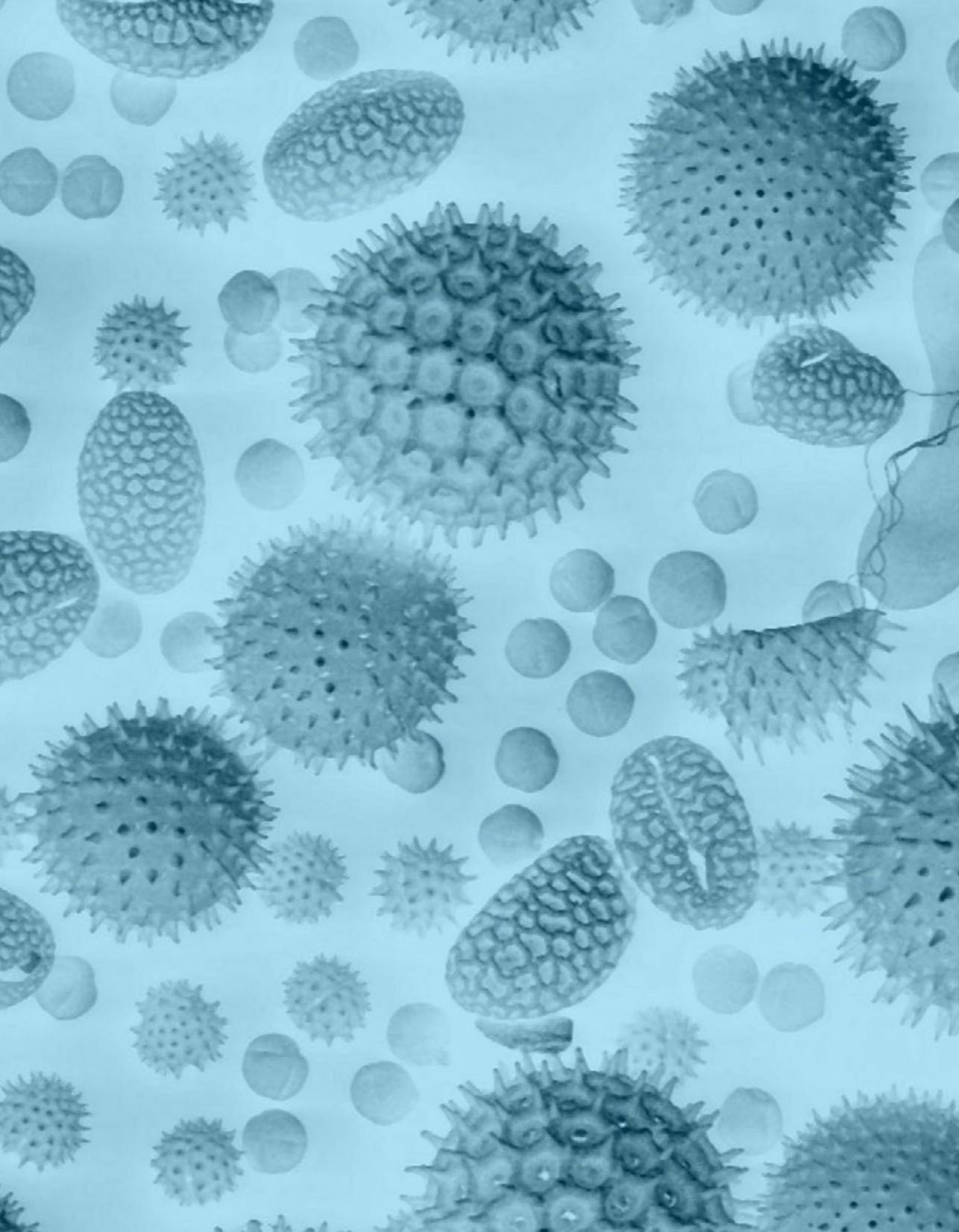
# Capítulo 10

## Síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos

**J. Fernando Florido López**

**M<sup>a</sup> José Rojas Vílchez**

Unidad Alergología. Complejo Hospitalario  
Universitario de Granada.



## 1. Introducción

La polinosis es la alergia respiratoria más prevalente en los adultos y la alergia a los ácaros es una importante causa de asma a nivel mundial sobre todo en la edad infantil y juvenil, por lo tanto las alergias asociadas entre pólenes y alimentos vegetales son los síndromes de reactividad cruzada (RC) más frecuentes, junto a los relacionados con la sensibilización a ácaros.

La RC es un fenómeno inmunológico responsable de que un mismo anticuerpo reconozca epítomos (sitios de unión que son reconocidos por un anticuerpo, en nuestro caso IgE, o por el receptor del linfocito T) similares o con una alta homología, presentes en diferentes proteínas o en diferentes fuentes proteicas.

Los responsables de ésta RC son los panalérgenos, proteínas que contienen epítomos alergénicos, cuya secuencia ha sido muy conservada por la evolución filogenética a lo largo de la evolución, debido a que realizan funciones vitales para las plantas y los animales. Incluyen, entre otras, proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto o proteínas musculares <sup>(1)</sup>.

Se han descrito dos tipos de síndromes de reactividad cruzada:

- *Síndrome de reactividad cruzada entre alérgenos inhalantes y alimentos*. Se deben a reactividad cruzada entre especies biológicas no relacionadas botánicamente. Suelen tratarse de pacientes con alergia respiratoria (sensibilizados a aeroalérgenos) y a alimentos.
- *Síndromes de reactividad cruzada entre alimentos*. En este caso, la RC aparece entre especies de alimentos vegetales filogenéticamente cercanas. El paciente suele reaccionar con los alimentos de casi todas las especies de una familia taxonómicamente relacionada.

## 2. Reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos vegetales

El paciente alérgico que padece uno de estos síndromes presentará a lo largo de su evolución, clínica respiratoria (asma y/o rinoconjuntivitis) y de alergia alimenta-

ria y, con frecuencia la alergia respiratoria precede a la alergia alimentaria. Suele ser más frecuente en adultos. Pueden presentar alergia a cualquier alimento vegetal aunque es más frecuente que lo haga a frutas.

Aunque no se conoce bien porqué determinados pacientes alérgicos a pólenes desarrollan una alergia a alimentos, los principales factores de riesgo <sup>(2)</sup> relacionados son:

- Estar sensibilizado a polen de determinados árboles, sobre todo al polen de las gramíneas en el área mediterránea y al abedul en el Centro de Europa.
- Presentar altos niveles de IgE específica al polen.
- Estar sensibilizado a múltiples pólenes.
- Tener sintomatología naso-ocular o respiratoria de alergia al polen.
- Vivir en áreas geográficas donde algunos pólenes son muy prevalentes.

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas leves, de prurito oro-faríngeo, opresión en garganta y/o edema labial, el denominado síndrome de alergia oral (SAO) tras consumir alimentos vegetales generalmente crudos/naturales, aunque un 5-10% desarrollan síntomas sistémicos y los pacientes con dermatitis atópica pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas cutáneos

El síndrome de alergia oral (SAO), se aplica a aquellos pacientes que presentan sensibilización al polen, con o sin clínica respiratoria, que desarrollan a los 5-10 minutos de consumir el alimento, síntomas de prurito, eritema leve, tumefacción oral, paladar y faringe, a veces con sensación de edema en garganta. Incluso puede haber aparición de pápulas o vesículas. Los síntomas desaparecen poco después de tragar el alimento, ya que su digestión por la secreción salivar rompe la estructura del alérgeno responsable de esta reacción alérgica local, al ser un alérgeno lábil. Aproximadamente el 75-95% de los pacientes con síndrome de alergia polen-alimento presentan estos síntomas.

En nuestro medio el SAO está producido por las profilinas, proteínas vegetales estructurales y altamente conservadas en la evolución, con PM de 12-15 kDa, y una elevada homología entre ellas, dando lugar a los síndromes de RC por

profilinas. También puede estar producido por alérgenos homólogos de Bet v 1 del abedul, y son responsables del síndrome polen abedul-alimentos vegetales. Ambas proteínas son termolábiles y son consideradas alérgenos incompletos, capaces de inducir sensibilización por inhalación y no por digestión<sup>(3)</sup>.

Hasta el 10% de los pacientes con alergia a frutas y vegetales frescos pueden presentar reacciones sistémicas. Algunos pacientes refieren náuseas y vómitos, que pueden deberse a síntomas esofágicos y gástricos producidos antes de que el alérgeno sea totalmente digerido. También pueden experimentar manifestaciones alérgicas que comprenden desde urticaria, estornudos, eritema en piel, dolor abdominal, diarrea, tos, disnea y/o hipotensión, y en casos graves pueden presentar un cuadro de anafilaxia.

La clínica va a depender no sólo del alimento implicado sino también del patrón de sensibilización a polen que presente el paciente. En el caso de estar sensibilizados a alérgenos resistentes a los cambios de T<sup>a</sup>, pH y a enzimas digestivas, se comportan como alérgenos estables o completos y, son capaces de sensibilizar por vía digestiva y van a provocar reacciones sistémicas más graves. En estos casos los alérgenos responsables suelen ser las LTP (protein lipid transfer), son proteínas de defensa, termo-estables y resistentes a las enzimas digestivas, lo que les confiere la característica de poder sensibilizar por vía digestiva

En la tabla 1, se representan las familias de alérgenos de origen vegetal más importantes responsables de estos síndromes.

## **2.1. Síndromes de reactividad cruzada entres entre pólenes y alimentos vegetales**

### **2.1.1. Síndromes de reactividad cruzada por alergia a las profilinas**

se presentan con una frecuencia variable en pacientes polínicos, dependiendo de la polinosis primaria y de la carga alérgica ambiental. En el Centro y Norte de Europa se asocian con el polen del abedul, mientras que en el Sur de Europa se asocia con el polen de las gramíneas.

<b>Alérgenos</b>	<b>Función</b>	<b>Alimentos</b>	<b>Otros</b>
Homólogos de Bet v1	Defensa PR-10	Manzana, apio, zanahoria, avellana, cacahuete, rosáceas, patata, nuez, soja	Pólenes de abedul y otras fagales
Profilinas	Unión a la actina	Melón, sandía, plátano, tomate, frutos cítricos, otros alimentos vegetales	Pólenes Látex
LTP	Defensa PR-14	Rosáceas, cereales, crucíferas, frutos secos, uva, lechuga, espárrago	Pólenes de Artemisia, Olivo, Platanus, Parietaria Látex
Quitinasas	Defensa PR-3	Plátano, castaña, kiwi, aguacate	Látex
CCD	Determinantes de carbohidratos	Alimentos vegetales	Pólenes Látex

**Tabla 1. Familias de alérgenos más importantes responsables de los síndromes de reactividad cruzada**

### 2.1.2. Síndrome apio-artemisia-especias

pacientes alérgicos al polen de artemisia asocian alergia a alimentos de varias familias, Apiceae (apio, zanahoria, anís), Solanaceae (pimiento), Piperaceae (pimienta), Anacardiaceae (mango) y Liliaceae (cebolla, ajo, puerro).

### 2.1.3. Síndrome abedul-apiáceas

en este cuadro, los pacientes sólo suelen reaccionar con los alimentos crudos, presentando manifestaciones clínicas de SAO, pero en cambio, cuando el paciente sufre doble sensibilización tanto a polen de abedul como artemisia pueden presentar clínica con estos alimentos y puede aparecer cualquiera de los dos perfiles, SAO y/o reacciones sistémicas. Los alérgenos implicados en estos síndromes son homólogos de Bet v 1, profilinas (Art v 4, Api g 4), CCDs y/o alérgenos de alto peso molecular (Art v 60 kDa), entre otros<sup>(4)</sup>.

### 2.1.4. Síndromes por LTP

estas proteínas están ampliamente distribuidas en el reino vegetal, en pólenes y alimentos, especialmente en frutas de la familia Rosaceae, pero también en otras frutas, verduras, frutos secos, legumbres y otras semillas. La LTP es una proteína estable capaz de sensibilizar por vía digestiva y ser responsable de provocar reacciones sistémicas, aunque actualmente se propone que puedan existir otras vías de sensibilización a LTPs, como son la vía respiratoria o a través de la piel<sup>(5)</sup>.

Los pacientes alérgicos a LTPs, son muy heterogéneos, con diferencias geográficas entre el Centro y Norte de Europa y el área Mediterránea. En España y otras áreas desprovistas de abedules, la alergia a frutas rosáceas es la alergia a alimentos más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Cuando se trata de sensibilización aislada a frutas rosáceas (el melocotón es el sensibilizante primario más común), los cuadros clínicos son más graves y los alérgenos responsables pertenecen al grupo de las LTPs. En el caso de que se asocian a sensibilización a polen de gramíneas, el síndrome de reactividad cruzada suele presentarse en forma de SAO, por alergia a profilinas. En la práctica clínica esta distinción no es

tan sencilla, ya que la sensibilización al polen, a profilinas y a LTP pueden coexistir y la clínica puede tener un amplio espectro de presentación.

En la Tabla 2 se describen algunos de los síndromes descritos y los alérgenos implicados.

Síndromes clínicos	Pólenes	Alérgenos	Alimentos	Área geográfica
Abedul-apio	Abedul	PR-10 (Bet v 1) Profilina (Bet v 2)	Apiáceas Rosáceas	Norte de Europa Centro de Europa
Apio-artemisia Artemisia-mostaza Artemisia-melocotón	Artemisia	Profilina (Art v 4) CCD Alto PM Profilina (Art v 4) LTP(Art v 3) Profilina (Art v 4) LTP(Art v 3)	Apiáceas Solanáceas Piperáceas Crucíferas Leguminosas Rosáceas	Centro de Europa Sur de Europa Sur de Europa
Ambrosía-melón/plátano	Ambrosía	LTP (Amb a 8) Profilina (Amb a 6)	Cucurbitáceas Musáceas	USA
Chenopodium-frutas	Chenopodium	Profilina (Che a 2) Polcalcina	Rosáceas Cucurbitáceas	Sur de Europa
Gramíneas-Frutas	Gramíneas	Profilina	Rosáceas	Sur de Europa
Platanus-Frutas	Plátano de sombra	Profilina? Pla a 3 (LTP)	Avellana, cacahuete, melocotón, lechuga, manzana	Sur de Europa

**Tabla 2. Principales síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos vegetales**

Al valorar el riesgo de que un paciente con síndrome de reactividad cruzada presente una reacción sistémica, hay que tener en cuenta la presencia de determinados cofactores, no dependientes del alimento, que se han asociado con un incremento en el riesgo de reacciones sistémicas. Estos cofactores son el aumento del pH en el estómago en pacientes que están en tratamiento con fármacos inhibidores de la bomba de protones, con el consiguiente procesamiento incompleto del alérgeno; la alteración de la permeabilidad intestinal al alimento por la ingesta de antiinflamatorio no esteroideos, con el consiguiente paso del alérgeno a la circulación general; la práctica de ejercicio físico en las horas previas o posteriores a la ingesta, con el consiguiente aumento del gasto cardíaco y redistribución del alérgeno; y, por último, la ingesta concomitante de alcohol<sup>(6)</sup>.

## 2.2. Asma y alergia a alimentos vegetales

La presencia de rinitis y de asma como única manifestación de la alergia a alimentos es muy poco frecuente y, normalmente suelen presentarse junto a síntomas cutáneos y /o gastrointestinales. Los síntomas respiratorios incluyen congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal y faríngeo, tos y sibilancias

Se ha observado que aquellos niños que presentan alergia a alimentos tienen un mayor riesgo de padecer asma en edades posteriores y, en ocasiones ser un asma más grave <sup>(7)</sup>

Diferentes alérgenos alimentarios pueden inducir síntomas respiratorios tras la ingesta o a través de la inhalación. En los niños la sensibilización puede producirse a través del tracto gastrointestinal o de la piel. En adultos, los factores que favorecen que presente una alergia a alimentos con manifestaciones respiratorias incluyen la sensibilización a pólenes, es el caso de los síndromes de reactividad cruzada polen/alimentos y, la exposición por inhalación cuando se está cocinando el alimento o se está manipulando en ambientes laborales.

Se han descrito casos de asma desencadenados tras la preparación de alimentos como judías verdes o acelgas.

En el ambiente laboral, el asma del panadero es una enfermedad respiratoria ocupacional frecuente. Afecta generalmente a panaderos, pero también a otros grupos, como manipuladores de cereales, trabajadores de pastelería, etc. Se caracteriza por cuadros de rinitis/asma relacionados con la manipulación e inhalación de harinas de diversos cereales, siendo la harina de trigo las más frecuentemente implicada. No es tanto una alergia alimentaria sino una alergia respiratoria por inhalación de un alimento o sus componentes, en estos casos, los pacientes toleran los cereales. Entre los alérgenos responsables de ésta enfermedad se encuentran tres grupos: los alérgenos de los cereales (proteínas solubles del trigo como el Tri a 14 <sup>(8)</sup>, una proteína de transferencia de lípidos, o inhibidores de la alfa-amilasa), diferentes aditivos que se añaden a las harinas, y que suelen ser enzimas provenientes de hongos, por ejemplo las alfa-amilasas, y, por último, diversos parásitos que pueden infestar a las harinas, como ácaros u otros insectos. Menos frecuentemente pero también se han descrito casos de asma por inhalación de harina de centeno o de soja.

### 2.3. Síndrome látex-frutas

El síndrome látex-frutas se describe como la asociación de la alergia al látex y a los alimentos vegetales, especialmente con frutas. Diversos trabajos han demostrado que entre un 20-60% de los pacientes alérgicos al látex presentan reacciones a alimentos, siendo plátano (28%), aguacate (28%), castaña (24%) y kiwi (20%) los más frecuentemente involucrados. En España los más frecuentes son la castaña, plátano y aguacate. En una proporción importante de pacientes esta sensibilización puede ser irrelevante, es decir, sólo se detectará en pruebas alérgicas, pero a veces condiciona manifestaciones clínicas más graves. En el caso del síndrome látex-frutas, hay diversas proteínas implicadas, las más estudiadas pertenecen al grupo de las quitinasas de clase I, aunque también podemos encontrar profilinas y las proteínas transportadoras de lípidos <sup>(9)</sup>.

### **3. Reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos de origen animal**

Al igual que ocurre con los alimentos vegetales los pacientes presentarán síntomas respiratorios (asma con o sin otra clínica de vías respiratorias altas) y síntomas propios de alergia alimentaria (cutáneos principalmente). En estos casos también la alergia respiratoria suele preceder a la alergia alimentaria. Siendo la RC más frecuente en adultos, aunque la alergia a este grupo de alimentos es más frecuente en la edad infantil, pues alimentos como leche, huevo y carnes se comienzan a ingerir en las primeras etapas de la vida. Los panalérgenos que adquieren especial importancia en el reino animal son las albúminas séricas de los distintos animales, responsables de gran número de RC entre las distintas especies. Otro panalérgeno ampliamente extendido, con funcionalidad especial en las células musculares, sería la tropomiosina. A continuación describimos algunos de los síndromes más conocidos.

#### **3.1. Síndromes de reactividad cruzada entre neumoaalérgenos y alimentos de origen animal**

##### **3.1.1. Síndrome de alergia a ácaros-mariscos**

Es la asociación de alergia respiratoria a los ácaros del polvo y alergia por ingestión o inhalación de mariscos (por aerosolización de sus alérgenos durante la cocción). Los ácaros del polvo doméstico son una causa importante de sensibilización alérgica y de asma bronquial a nivel mundial. La exposición ambiental a los ácaros del polvo durante la edad infantil se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar sensibilizaciones y padecer posteriormente asma, sobre todo en los niños que tienen antecedentes familiares de atopia <sup>(1)</sup>. Se ha visto que existe una importante RC entre los distintos ácaros, incluso de diferentes familias, pero no menos frecuente es su RC con los mariscos. La RC “in vitro” entre marisco, ácaros e insectos es mucho más frecuente que la RC clínica. De hecho es muy raro encontrar un sujeto alérgico a los crustáceos que no esté sensibilizado a los ácaros, con o sin clínica. Se cree que el sensibilizante primario

son los ácaros a través de la vía inhalatoria, sobre todo en zonas de clima húmedo, estos pacientes posteriormente van a sufrir síntomas tras la ingesta de marisco. Estos síntomas van desde el SAO, la urticaria o el angioedema, hasta cuadros graves de anafilaxia. Los mariscos que con mayor frecuencia originan este síndrome son los crustáceos. El alérgeno principalmente implicado es la tropomiosina (Pen a 1 en la gamba). Es una proteína termoestable, hidrosoluble y volátil. Es un alérgeno mayoritario de crustáceos, moluscos, ácaros (Der p 10, Der f 10), cucarachas (Per a 7), parásitos como el anisakis (Ani s 3) y con una gran similitud estructural entre ellos, pues comparten entre el 80 y 100% de epítomos. Posee un peso molecular entre 34-39 kDa. Es una proteína muy conservada y poco evolucionada. Su presión estructural le confiere una restricción evolutiva. Su función principal es la contracción muscular. Al cocinarse aumenta su alergenicidad y dado que es volátil, puede dar sintomatología al olerla o respirarla el paciente. Por otra parte, son ya clásicos algunos estudios realizados en comunidades religiosas ortodoxas que no habían consumido nunca crustáceos y que presentaban pruebas cutáneas positivas a gambas, a ácaros y a cucarachas en un grupo muy numeroso<sup>(10)</sup>. Se desconoce el papel real de las cucarachas como sensibilizante primario en este síndrome. Algunos estudios recientes con inmunoblotting inhibición han demostrado que además de la tropomiosina, la ubiquitina, antígeno presente en ácaros y crustáceos, sería también responsable de la reactividad cruzada entre ácaros y mariscos<sup>(11)</sup>. Además también se ha visto que la  **$\alpha$ -actinina** y la arginina-kinasa estarían implicadas en las sensibilizaciones de poblaciones de clima seco y clima húmedo, respectivamente. Los estudios de inhibición demuestran que los ácaros son el sensibilizador primario en clima húmedo, mientras que el crustáceo tendría más relevancia en la población de clima continental seco.

### 3.1.2. Síndrome de alergia ave-huevo:

Está producido por hipersensibilidad a la alfa-livetina (Gal d 5) o albúmina sérica del pollo. Es una proteína termolábil por lo que la reactividad de la IgE específica se reduce importantemente tras calentarse a alta temperatura. Está presente en plumas, carne y huevo de gallina. Estos pacientes presentan clínica respiratoria

al inhalar partículas de las plumas y clínica cutánea al ingerir carne de gallina y huevo. Suelen tolerar el pollo frito. Se ha demostrado la presencia de partículas aerotransportadas de albúmina sérica de ave en el domicilio de estos pacientes (1 micra de diámetro). Tienen pruebas alérgicas positivas para huevo entero y yema <sup>(12)</sup>. Quirce y su grupo han demostrado con provocaciones específicas bronquiales, conjuntivales y orales, que la seroalbúmina de pollo (Gal d 5) puede actuar como alérgeno alimentario e inhalado. Esta proteína fijadora de agua y de otras sustancias tiene la misión principal de regular la presión osmótica. La mayoría de casos descritos son en adultos y más en concreto en mujeres. Los síntomas respiratorios suelen preceder a los producidos por la ingesta de huevo, aunque se han descrito algunos pocos casos al contrario. Una vez diagnosticado, para su control adecuado deberá evitar tanto la exposición a plumas de aves como la ingesta de huevo y derivados del mismo.

### **3.1.3. Reactividad cruzada entre epitelios de animales y carnes:**

Son mucho menos frecuentes que los anteriores. En todos ellos están implicadas las albúminas séricas de los mamíferos. Uno de los más conocidos es el síndrome de RC entre epitelio de gato y carne de cerdo, presentando clínica respiratoria con la ingesta de gato y síntomas cutáneos con la ingesta de cerdo. Parece ser que la gran implicada en estos casos sería la seroalbúmina de gato (Fel d 2).

Otros aún menos frecuentes serían los síndromes de RC de epitelio de gato con carne de cordero y epitelio de hámster con carne de caballo (Equ c 3).

En la Tabla 3, se describen algunos de los síndromes descritos y los alérgenos implicados.

### **3.2. Asma y alergia a alimentos de origen animal**

Además de los síndromes de RC mencionados anteriormente, todos los alimentos de origen animal pueden dar en un momento dado sintomatología respiratoria per se cuándo se desarrolla alergia frente a los mismos, por mecanismo IgE mediado inmediato, pero es muy raro, al igual que ocurre con los alimentos vegetales.

Síndromes clínicos	Neumoalérgenos	Alérgenos	Alimentos
Ácaros-mariscos	Ácaros ¿Cucaracha?	Tropomiosina (Der p 10, Der f 10, Blo t 10, Lep d 10, Pen a 1, Tod p 1, Myt e 1, Per a 7, etc)	Mariscos (crustáceos y moluscos)
Ave-huevo	Pluma de gallina y otras aves	Alfa-livetina (Gal d 5) o albúmina sérica de pollo	Yema de huevo Carne de gallina
Gato-cerdo	Epitelio de gato	Seroalbúmina de gato (Feld2)	Carne de cerdo
Gato-codero	Epitelio de gato	Seroalbúmina de gato (Feld2)	Carne de cordero
Hámster-caballo	Epitelio de hámster	Albúmina sérica de caballo (Equ c 3)	Carne de caballo

**Tabla 3. Principales síndromes de reactividad cruzada entre aeroalérgenos y alimentos de origen animal**

En el caso concreto de la alergia a la leche de vaca el asma es infrecuente, aunque se han descrito casos graves relacionados con la inhalación de vapor de leche hirviendo <sup>(13)</sup>. La alergia al huevo como causa de sintomatología respiratoria se suele asociar a la aparición de cuadros generalizados de anafilaxia, aunque también se ha descrito de forma aislada. El huevo es una de las causas más comunes de anafilaxia sobre todo en la edad infantil.

En relación con la alergia a la carne mencionaremos un síndrome de RC descrito recientemente. El Síndrome alfa-gal consiste en la aparición de reacciones sistémicas tardías tras la ingesta de carnes rojas o cuadros de anafilaxia con la aplicación de Cetuximab. Tanto en un caso como en otro pueden aparecer cuadros de asma. Se ha demostrado en estos pacientes IgE específica frente a la galactosa- $\alpha$ -1,3-galactosa (alfa-gal), que es un oligosacárido que se encuentra en las células de los mamíferos no primates, en Cetuximab (anticuerpo monoclonal quimérico utilizado para el tratamiento de cáncer colon-rectal, de cabeza y cuello) y en algunos tipos de garrapatas del ganado (*Amblyoma americanum* y otras). La picadura reiterada de garrapatas sería el factor sensibilizante primario, por ello este síndrome empezó a ponerse de manifiesto en zonas endémicas de garrapatas del sureste de los EE.UU., pero actualmente está muy extendido por todo el mundo, incluido el norte de España. Esta alergia no parece persistir de forma indefinida, salvo que haya una nueva picadura. El tratamiento es una dieta de evitación de carne roja <sup>(14)</sup>. La sensibilización a alfa-gal puede ser causa también del síndrome de reactividad cruzada gato-cerdo, pero sin síntomas respiratorios por epitelio de gato. El antígeno implicado es el Fel d 5.

En el caso de pescados, crustáceos y moluscos tendremos en cuenta que puede aparecer síntomas simplemente con la inhalación de los vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante su manipulación. Según los diferentes estudios se ha visto que entre un 5 y un 15% de pacientes con clínica por alergia a estos productos podrían presentar broncoespasmo <sup>(13)</sup>.

Hay que tener en cuenta los cofactores como la menstruación, la toma de alcohol, la realización de ejercicio o la toma concomitante de AINEs. En estos casos concretos hay una mayor frecuencia de angioedema, pero también de anafilaxia con

clínica respiratoria grave. Con algunos moluscos se han descrito manifestaciones respiratorias y cutáneas incluso siete horas después de la ingesta.

Tanto en el caso de alérgicos a pescado como a marisco es importante considerar la posibilidad de una patología ocupacional, concretamente asma ocupacional, más frecuente con marisco. Suele ser por mecanismo IgE mediado. La sensibilización y el posterior desarrollo de los síntomas estarían relacionados con la duración y la intensidad de la exposición. Las proteínas solubles de estos productos se aerosolizan durante su manipulación industrial. El agua de cocción o de lavado contiene proteínas y líquidos que son alérgicos.

#### 4. Bibliografía

- 1) BLANCO GUERRA C, et al (2015). «Síndromes de reactividad cruzada en la alergia a los alimentos», En Dávila González IJ, Jaúregui Presa I, Olaguivel Rivera J.M y Zubeldia Ortuño J.M, editores. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon, pp. 1049-1070
- 2) OSTERBALLE M, et al (2005). «The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults», *Allergy* 60, pp. 218-225
- 3) HOFFMAN A, et al (2008). «Pollen Food Syndrome: Update on the Allergens», *Currents Allergy and Asthma Reports* 8, pp. 413-417
- 4) EGGER M (2006) «Pollen-food syndromes associated with polinosis: an update from the molecular point view», *Allergy* 61, pp. 461-476
- 5) EGGER M et al (2010). «The Role of Lipid Transfer Proteins in Allergic Diseases», *Curr Allergy Asthma Rep*, 10, pp. 326–335
- 6) PASCAL M et al (2012). «Lipid Transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens», *Clin Exp Allergy* 42, pp. 1529-1539
- 7) JAMES JM (2003). «Respiratory Manifestations of Food Allergy», *Pediatrics* 111, pp. 1625-1630

- 8) PALACIN. A et al (2007). «Wheat lipid transfer lipid is a major allergen associated with baker's asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 120, pp. 1132-1138
- 9) BLANCO GUERRA C. (2002). "Síndrome látex-frutas", *Allergol Immunopathol* 30, pp. 156-163
- 10) FERNANDES J et al (2003). «Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews», *Clin Exp Allergy* 33, pp. 956-961
- 11) GAMEZ C, et al (2014). «New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity», *Molecular Nutrition & Food Research* 58, 9, pp: 1915-1925.
- 12) QUIRCE S et al (2004). "Alergia al huevo y síndrome ave-huevo», En: Cisteró A, Enrique E. *Reactividad cruzada en alergia a alimentos. Aplicación de las técnicas de biología molecular*. Barcelona: mra ediciones, pp. 63-70.
- 13) DIEGUEZ PASTOR MC, et al (2015). «Peculiaridades de la alergia a los alimentos de origen animal», En Dávila González IJ, Jaúregui Presa I, Olaguivel Rivera J.M y Zubeldia Ortuño J.M, editores. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon, pp.1023-1048.
- 14) SALEH H., et al. (2012). «Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution», *Clinical and Molecular Allergy* 10, pp. 1-11.





## Capítulo 11

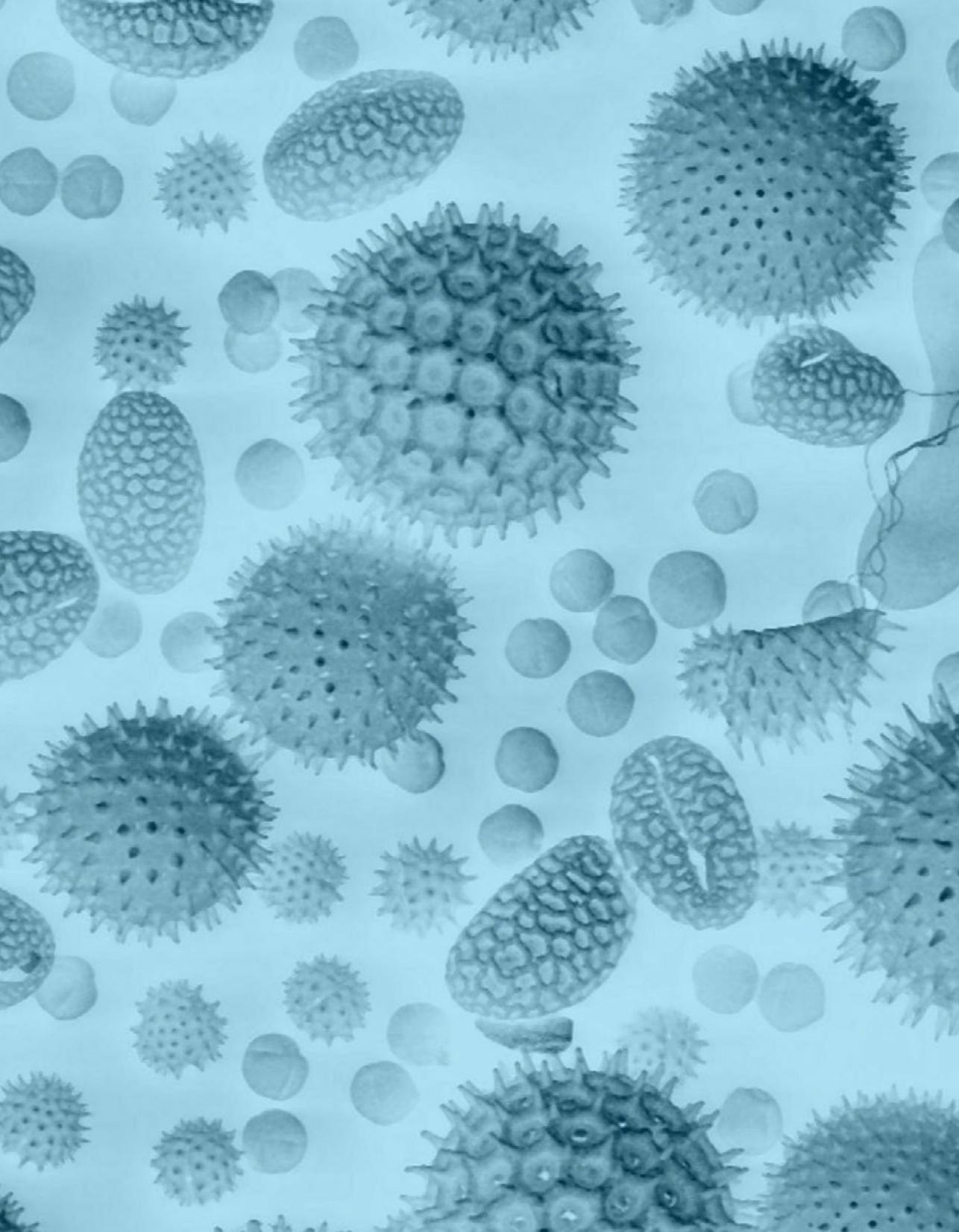
**¿Qué piensan las Guías sobre el fenotipo ASMA-EPOC?. Distintos abordajes para un viejo problema**

**Gerardo Pérez Chica <sup>(1)</sup>**

**Ascensión M<sup>a</sup> Vílchez Parras <sup>(2)</sup>**

<sup>(1)</sup>UGC. Aparato Respiratorio. Complejo Hospitalario de Jaén

<sup>(2)</sup>UGC. Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén)



## 1. Introducción

La asociación de EPOC y asma en un mismo paciente continúa siendo un tema de controversia en las recomendaciones nacionales e internacionales. El debate actual sobre el fenotipo mixto asma-EPOC ó Síndrome de solapamiento asma-EPOC (ACOS) no es nuevo. En 1961, se desarrolló la “hipótesis holandesa”, presentada por Orié y sus colaboradores, reconociendo los problemas frecuentes en la diferenciación entre el asma y la EPOC. Los médicos e investigadores que desarrollaron esta hipótesis, sin duda, fueron unos adelantados a su tiempo y sugirieron que asma y la EPOC podían diferir en sus extremos, pero en un número importante de ellos, la expresión clínica de ambas enfermedades podían depender de factores como la edad, el sexo y el medio ambiente. Fueron precursores del enfoque por fenotipificación que se propone actualmente en nuestras guías.

En la actualidad la definición de ACOS está generando numerosos puntos de divergencia en la misma, haciendo pensar que el término CAOS reflejaría más acertadamente la situación actual.

La frecuencia de ACOS en pacientes con EPOC oscila entre 10% a 55% según el tipo de estudios poblacionales elegidos, y en particular los criterios de diagnóstico aplicados. En el principal estudio epidemiológico sobre la prevalencia de la EPOC realizado en nuestro país (estudio EPI-SCAN), el 17% de los sujetos con EPOC se clasificaron como ACOS.

Actualmente, no existen criterios universalmente validados y aceptados para realizar el diagnóstico de ACOS. El documento de consenso español sobre ACOS en la EPOC fue publicado en 2012, e incluyó el consenso de una serie de criterios diagnósticos que más tarde fueron adoptadas en parte o modificadas por las guías españolas para la EPOC, así como otras normativas internacionales. Posteriormente, en el año 2014, fue publicado un documento de consenso elaborado por miembros de nacional la GINA (Iniciativa Global para el Asma) y GOLD (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) para la identificación de estos pacientes.

Aunque diferentes estudios reconocen la presencia de ACOS, la detección, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en la práctica clínica no siempre es sencilla e implica diferentes interpretaciones.

Si valoramos por separado las vigentes normativas nacionales e internacionales, destacaríamos los siguientes puntos en ellas:

- La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y otras guías que siguen la misma línea, recomiendan evaluar la presencia de criterios mayores y menores.
- Según la iniciativa GOLD-GINA, la caracterización está basada en el predominio numérico de criterios clínicos, funcionales y radiológicos sugestivos de EPOC y asma.
- Finalmente, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) recomienda una serie de pasos escalonados en pacientes en los que el curso clínico de la enfermedad haga sospechar la coexistencia de un solapamiento entre asma y EPOC

Debemos resaltar que el único punto claro dentro del CAOS, es que este tipo de pacientes se beneficiarían de forma importante de la inclusión de los corticoides inhalados en sus esquemas terapéuticos.

A continuación desarrollaremos las distintas valoraciones que se hacen sobre ese fenotipo mixto, en base a qué grupo de trabajo desarrolla el tema (asma ó EPOC), teniendo muy en cuenta también la interpretación que realiza la normativa GOLD/GINA sobre este tema.

## 2. Visión del “Epocólogo”

La Guía GesEPOC, fue publicada en 2012, y en ella por primera vez se consensua la existencia de un fenotipo clínico diferencial denominado «fenotipo mixto EPOC-asma», cuyo diagnóstico se realizará si se cumplen 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores(criterios mayores: prueba broncodilatadora muy positiva [aumento del FEV1  $\geq 15\%$  y  $\geq 400$  ml], eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma; criterios menores: IgE total elevada, antecedentes personales

de atopia y prueba broncodilatadora positiva [aumento del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  12% y  $\geq$  200 ml] en dos o más ocasiones). (Tabla 1).

<b><i>Criterios mayores</i></b>
<b>Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 15% y &gt; 400 ml)</b>
<b>Eosinofilia en esputo</b>
<b>Antecedentes personales de asma</b>
<b><i>Criterios menores</i></b>
<b>Cifras elevadas de IgE total</b>
<b>Antecedentes personales de atopia</b>
<b>Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del FEV<sub>1</sub> &gt; 12% y &gt; 200 ml)</b>

**Tabla 1.- Criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC (GesEPOC). Tomada de referencia n°6**

En el plano de manejo terapéutico se recomienda el uso precoz de corticoides inhalados (GCI) ajustados individualmente-Tabla 2-, ser cautos con la retirada brusca de GCI y, en casos graves, valorar el uso de la triple terapia. Finalmente, queda patente la falta de estudios específicos sobre la historia natural y el tratamiento de estos pacientes. En la guía se pone de manifiesto la dificultad, a veces, para realizar el diagnóstico preciso de este fenotipo, ya que no puede descartarse que este subgrupo tenga una base patogénica con algunas similitudes con el asma, y que esté agravada por el hábito tabáquico. Es preciso identificar el fenotipo mixto EPOC-asma en la clínica, ya que su historia natural, su morbimortalidad, su pronóstico y su tratamiento pueden ser diferentes. Lo que si queda claramente de manifiesto, es que en todos los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma debería valorarse de forma precoz la administración de tratamiento con corticoides inhalados, guardando similitudes, al igual que en el asma, en los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma la dosis de corticoides inhalados

debe ajustarse según el control clínico, la función pulmonar y/o la presencia de eosinófilos en esputo.

Fenotipo	Estadio de gravedad			
	I	II	III	IV
No agudizador	LAMA o LABA SABA o SAMA*	LAMA o LABA LAMA+ LABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LABA + CI	LABA + CI	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA o LABA	LABA+ CI LAMA + LABA LAMA o LABA	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con BC	LAMA o LABA	LABA + CI LAMA + LABA LAMA o LABA (LAMA o LABA) + IPE4	LAMA + LABA + (CI o IPE4) {LAMA o LABA} + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico

**Tabla 2.- Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (Para estadios de gravedad I a IV). Tomada de referencia nº6**

BC: bronquitis crónica; CI: corticosteroide inhalado; IPE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4; LABA: beta-2 agonista de larga duración; LAMA: anticolinérgico de larga duración; SABA: beta-2 agonista de corta duración; SAMA: anticolinérgico de corta duración.

En los casos graves de pacientes con EPOC y fenotipo mixto EPOC-asma puede estar indicada la triple terapia con un anticolinérgico de acción prolongada, un beta-2 agonista de acción prolongada y un corticoide inhalado

Si los criterios del consenso español son excesivamente restrictivos, los criterios recientes de GINA y GOLD resultan imprecisos y ambiguos. En esta normativa internacional se define ACOS como: “un síndrome que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo persistente con varias características generalmente asociadas con el asma y varias características que normalmente se asocian con EPOC. Por lo tanto, ACOS se identifica por las características que comparte tanto el asma y la EPOC “. Establecen una lista de características asociadas al asma, y otra lista de características asociadas a la EPOC, para que el médico marque con una cruz aquellas que presenta su paciente, y si el número de cruces es similar en ambas listas es que probablemente estemos ante un ACOS. No se indica

cuántas cruces son necesarias, y todas ellas tienen la misma importancia, a pesar de que no todas las características tienen el mismo valor a la hora de identificar el asma o la EPOC.

En el contexto de diagnóstico diferencial, la mayoría de guías de asma hablan de la EPOC, y la mayoría de las guías de EPOC mencionan el asma, y muchos proporcionan una tabla de diferencias clínicas importantes entre el asma y la EPOC. Sin embargo, las recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con características tanto del asma y la EPOC, por lo general sólo se encuentran en las publicaciones más recientemente actualizadas, lo que refleja la rápida escalada de interés en este tema.

### 3. Visión del “Asmatólogo”

La recientemente actualizada GEMA 4.1, aborda en un capítulo este fenotipo, denominándolo Síndrome de Solapamiento asma y EPOC y lo define según los datos en la actualidad disponibles “como la existencia de una obstrucción poco reversible del flujo aéreo, en un paciente fumador (o exfumador), que cursa con manifestaciones clínicas de asma asociadas a: broncodilatación positiva, o hiperrespuesta bronquial, o eosinofilia sistémica o bronquial”. Observamos que desde el punto de vista conceptual elude denominarlo fenotipo mixto (como lo hace GesEPOC)

A fecha de hoy, está claro que la inflamación de las vías respiratorias en el asma difiere de la de la EPOC. El asma se caracteriza predominantemente por una inflamación eosinofílica y la inflamación que implica mediada por los linfocitos T helper (Th2), mientras que la EPOC se caracteriza predominantemente por la inflamación neutrofílica (por los linfocitos CD8). El extremo clínico del asma y la EPOC son fácilmente reconocibles en las diferencias en los síntomas y en la edad de los pacientes. Sobre todo en pacientes de edad avanzada, la presentación del asma y la EPOC pueden converger clínicamente e imitarse entre sí, apareciendo con el tiempo en algunos pacientes asmáticos una obstrucción irreversible de la vía aérea debido a la remodelación de las vías respiratorias, con el resultado de que estos pacientes con asma se asemejan a los que padecen EPOC

El abordaje diagnóstico que desarrolla GEMA es distinto al que observamos en la Guía GesEPOC. El diagnóstico del síndrome de solapamiento EPOC/asma se establecerá ante un paciente fumador o exfumador (> 10 paquete/año), con antecedentes o síntomas de sospecha de asma, con obstrucción fija (en dos visitas consecutivas) del flujo aéreo (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %, tras broncodilatador) y, o

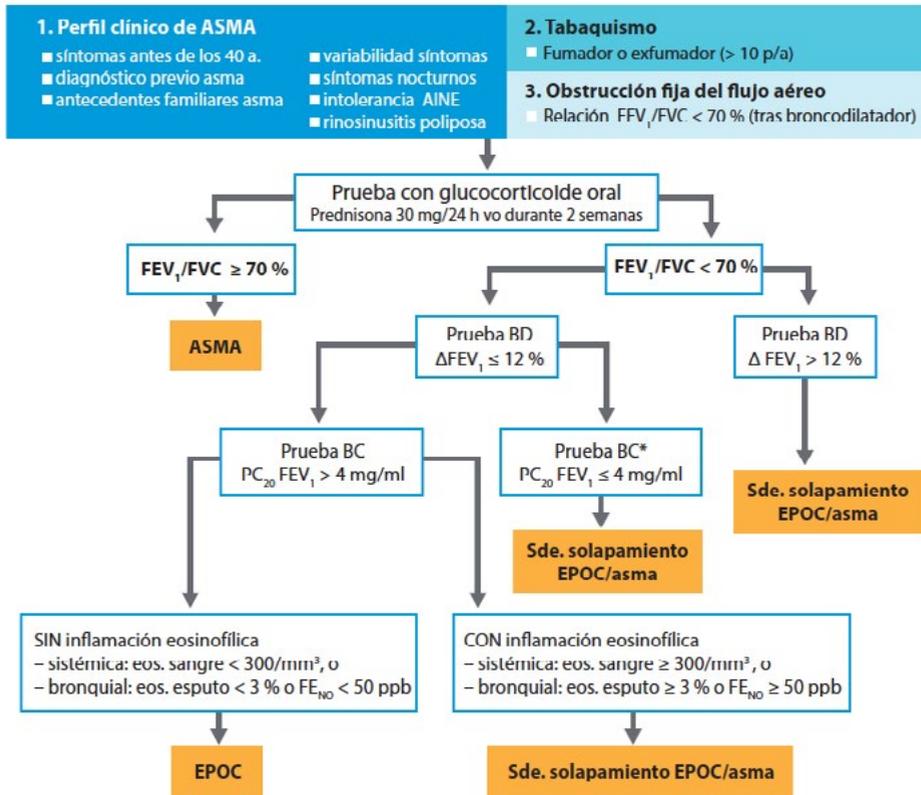


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del síndrome de solapamiento EPOC/asma (tomada de referencia n<sup>o</sup>4).

P/a = paquetes año; BD = broncodilatadora; BC = broncoconstrictora; eos = eosinófilos; vo = vía oral; FENO = fracción espiratoria del óxido nítrico; PC<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub> = concentración de metacolina que ocasiona un descenso del 20% del FEV<sub>1</sub>. \*Si FEV<sub>1</sub> > 65 % del valor de referencia y > 1,5 l.

bien una prueba broncodilatadora positiva (incremento del FEV1 del 12 %), o hipersensibilidad bronquial (PC20FEV1 metacolina <4 mg/ml) o inflamación eosinofílica sistémica (eosinófilos en sangre > 300/mm<sup>3</sup>) o bronquial (eosinófilos en esputo inducido > 3 % o FENO > 50 ppb) (Figura 1).

Ambas normativas nacionales coinciden en que el tratamiento de elección del síndrome de solapamiento EPOC/asma es la combinación de un GCI y LABA. Se alcanzó suficiente acuerdo para establecer que en el momento actual, y en ausencia de una evidencia científica que lo contradiga, estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento similar al del asma, ya que tienen características clínicas que sugieren una mayor eficacia del tratamiento antiinflamatorio, y al igual que sucede en el asma, también recomienda ajustar la dosis según el control clínico, la función pulmonar y/o la presencia de eosinófilos en esputo.

En caso de observarse una respuesta terapéutica insuficiente, se añadirá tiotropio.

#### 4. Conclusiones

Existe suficiente evidencia para sugerir que las definiciones actuales del asma y la EPOC no captan la amplia gama de fenotipos de dichas patologías. Si el fenotipo mixto ó de solapamiento asma/EPOC es una entidad separada o un punto dentro de un híbrido espectro de enfermedades relacionadas, queda aún por determinar. Las investigaciones futuras deberían incluir estudios genéticos, evaluación de envejecimiento en expresión génica, perfiles inflamatorios, el óxido nítrico exhalado y otros biomarcadores, y las biopsias de las vías respiratorias para evaluar los perfiles de células inmunes y sobre la remodelación de la vía aérea.

Tras valorar ambas normativas nacionales (GesEPOC y GEMA), según lo comentado, un mismo paciente podría ser tratado de forma diferente en función de las recomendaciones que se utilicen. Por tanto, creemos prioritario que las sociedades científicas y grupos de trabajo deben buscar puntos convergentes que ayuden a los clínicos a la correcta toma de decisiones. Debemos subrayar que el único punto claro dentro del CAOS, es que este tipo de pacientes se beneficiarían de forma importante de la inclusión de los corticoides inhalados en sus esquemas terapéuticos iniciales.

## 5. Bibliografía

- 1) BARRECHEGUREN, M. (2015). «Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap síndrome (ACOS) in a patient with COPD? ». *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, pp.1745–52.
- 2) BUJARSKI, S. (2015).«The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS)». *Curr Allergy Asthma Rep* 15,7 pp. 1-9.
- 3) DIRKJE, S.(2015).«The Asthma–COPD Overlap Syndrome». *N Engl J Med* 373, pp. 1241-9.
- 4) GEMA 4.1.(2016).«Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Guía española para el manejo del asma». Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 5) GINA-GOLD (2015).«Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)». Disponible en: <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>
- 6) MIRAVITLLES M. (2012).«Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines(GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.*» 48, pp.247–57.
- 7) MIRAVITLLES M.(2015). «What pulmonologists think about the asthma–COPD overlap syndrome». *International Journal of COPD* 10, pp.1321–1330.
- 8) MIRAVITLLES M. (2016). «¿Cómo podemos identificar a los pacientes con fenotipo mixto asma-EPOC (ACOS) en la práctica clínica». *Arch Bronconeumol* 52<sup>(2)</sup>, pp.59–60.
- 9) ORIE NGM. (1962) «eds. *Bronchitis*. Assen, the Netherlands: Royal van Gorcum».
- 10) REDDEL H.K. (2015). «Treatment of overlapping asthma–chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone?». *J Allergy Clin Immunol*136, pp. 546-52.
- 11) SOLER-CATALUÑA JJ. (2012).«Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC». *Arch Bronconeumol.* 48<sup>(9)</sup>, pp.331–337.

12) WURST,KE (2016). «Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap síndrome ».Respiratory Medicine 110, pp.1-11.

13) ZEKI, AA. (2011) «The Asthma-COPDOverlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly». J Allergy11, pp. 1-10.



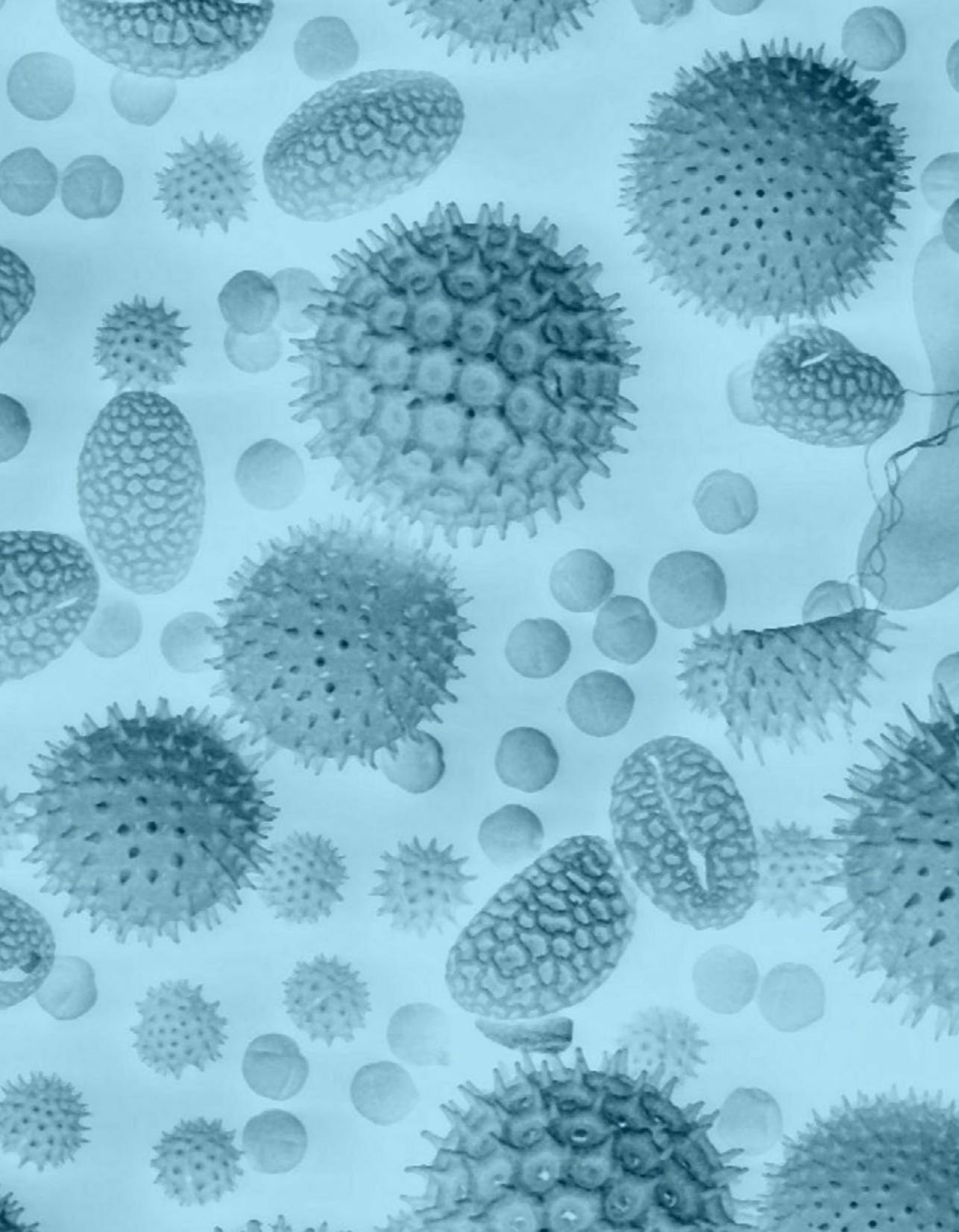


# Capítulo 12

**Asma Grave No Controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro**

**Gerardo Pérez Chica  
Celia Lacárcel Bautista**

UGC. Aparato Respiratorio. Complejo Hospitalario de Jaén



## 1. Introducción

Entre los recientes avances desarrollados en la última década en el tratamiento del asma, hay 3 que se consideran de mayor relevancia: en primer lugar, los estudios acerca de la seguridad de las distintas combinaciones de fármacos inhalados agonistas Beta-2 de larga duración (LABA) con glucocorticoides inhalados (GCI); en segundo lugar, los cambios estratégicos recomendados para el tratamiento inicial de la enfermedad, y por último, la aparición fármacos biológicos para los niveles más graves de la misma.

En 2006, la edición de GINA, modificó de forma clara la estrategia terapéutica. Se abandona la idea del tratamiento inicial del asma atendiendo a su gravedad. La antigua clasificación de asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave queda solamente para estandarizar a grupos de pacientes en el ámbito de la investigación. La nueva orientación terapéutica se basaba en la respuesta individual de cada paciente al tratamiento convencional. En este sentido, con la intención de tratar con la mínima medicación posible, se estratifica la enfermedad en: asma controlada, parcialmente controlada y no controlada. Estos estadios se definen sobre un contexto clínico-funcional que implica: síntomas diurnos, actividades físicas, despertares por asma, necesidad de medicación de rescate, función respiratoria y frecuencia de exacerbaciones. De esta manera, adquiere una especial relevancia la decisión clínica individualizada.

Posteriormente han aparecido documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC) que abordan medidas diagnóstico-terapéuticas destinadas a grupos de pacientes que a pesar de emplear todo el arsenal terapéutico disponible, conseguir una adherencia terapéutica óptima, educarlos en su patología y realizar un abordaje sistematizado de la misma no consiguen controlar su enfermedad. En estos pacientes debemos descartar factores ajenos a la propia enfermedad que conducen a un mal control de la misma («falsa asma de control difícil»), y realizar una estrategia de tratamiento adecuado (escalones 5 y 6 de la Guía Española para el manejo del Asma [GEMA]), y a pesar de ello no se consigue alcanzar el control: «asma grave no controlada» (AGNC).

El paisaje del asma ha cambiado considerablemente después de llevar más de 40 años con el manejo terapéutico con GCI y casi 20 años desde que los primeros anticuerpos monoclonales fueron aprobados. Nuevas familias farmacológicas y dispositivos de inhalación han sido diseñados e incluidos en el tratamiento de la enfermedad, pero la proporción de pacientes no controlados, por desgracia, se mantiene estable. Los tratamientos más prometedores en este grupo de pacientes se orientan hacia terapias dirigidas que fomenten la mejora de la caracterización de los mismos. Estas herramientas dirigidas a los distintos fenotipos, es sin duda, una apuesta terapéutica orientada a la medicina personalizada. En las Figuras 1 y 2 se detallan, respectivamente, dos opciones terapéuticas orientadas a personalizar el tratamiento por fenotipos que han desarrollado la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) y otro desarrollado recientemente por un grupo de trabajo francés.

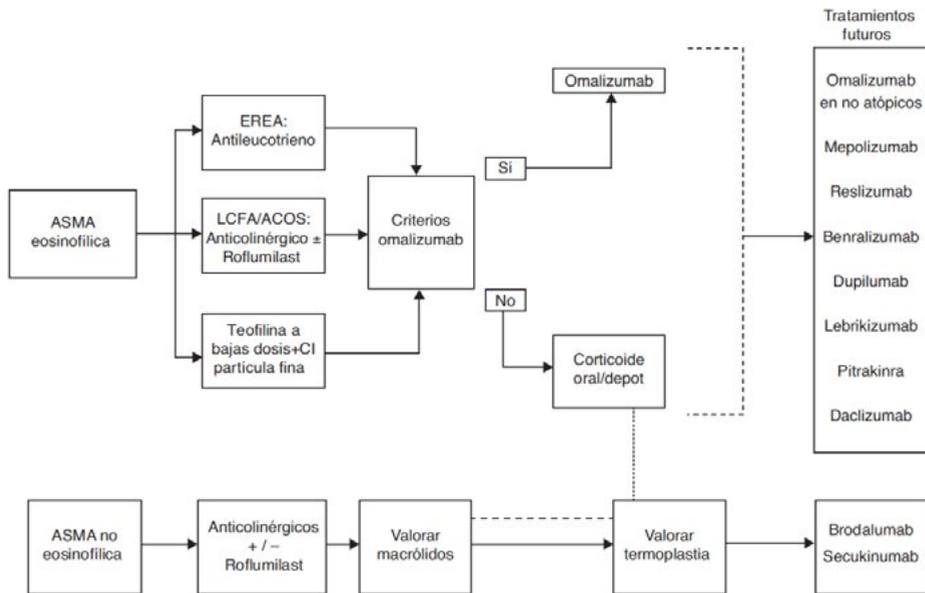


Figura 1.-Propuesta de tratamiento en AGNC según fenotipo. Tomada de referencia 6

ACOS: síndrome de solapamiento asma/EPOC; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; LCFA: limitación crónica al flujo aéreo.

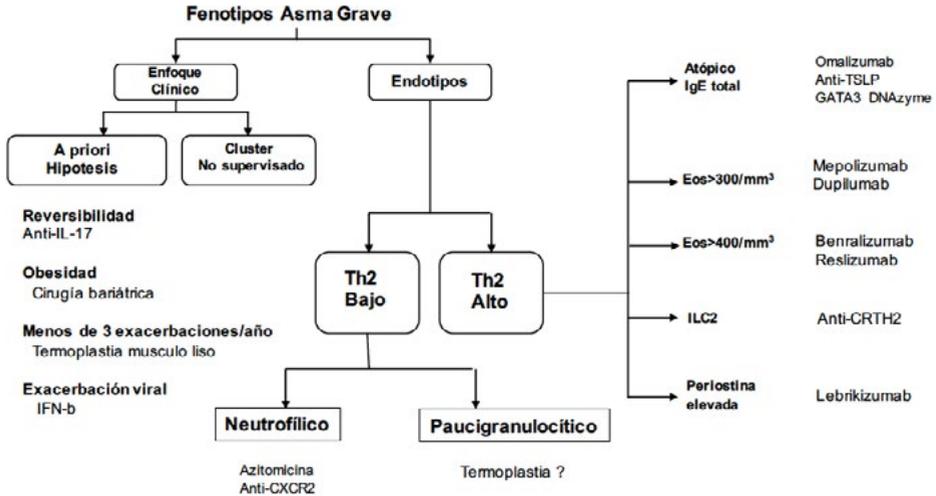


Figura 2. Asma Severa: a partir de las características de los fenotipos y los endotipos.

IL: interleukina; IFN: interferon; Th: células T-helper; TSLP: linfopoyetina estromalítica; GATA3: GATA-binding protein 3; Eos: eosinófilos; ILC: células linfocitos innatas; CRTH2: receptor 2 prostaglandina D2. Tomada de Referencia 4.

## 2. Definición y epidemiología del Asma Grave No Controlado

Siguiendo la definición aportada por el consenso ATS/ERS, y que también sigue la reciente la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma de control difícil, que define el asma grave como: «aquella asma que requiere tratamiento con altas dosis de GCI, más una segunda medicación controladora y/o el uso de glucocorticoides sistémicos (GCS) para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento».

El asma es un síndrome complejo consecuencia de la interacción de numerosos genes y exposiciones ambientales. En esta normativa definen la existencia de al menos 4 fenotipos/endotipos en el asma grave, atendiendo a la historia natural, patobiología, peculiaridades clínicas y respuesta terapéutica: Asma alérgica

grave, Asma eosinofílica grave de comienzo tardío, Asma no atópica grave del adulto asociada con obesidad y Asma neutrofílica de inicio en la edad adulta.

Los datos epidemiológicos que disponemos sobre el asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa Central), estimándose que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. En nuestro país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos.

El enfoque actual y futuro para el manejo del asma debe incluir la estratificación de los pacientes según los fenotipos recientemente descritos (clínicos, inflamatorios, moleculares) y endotipos. Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están representadas por las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas.

A continuación se repasarán los tratamientos con los que probablemente podremos contar en un futuro para intentar mejorar la situación clínica de este grupo de pacientes.

### 3. Opciones terapéuticas en el Asma Grave No Controlada

#### 3.1. Nuevos Glucocorticoides inhalados

Durante los últimos 40 años los GCI se han utilizado en el tratamiento controlador del asma. Gracias a ellos los ingresos hospitalarios por asma se están convirtiendo en eventos raros. Sin embargo, los efectos secundarios de los GCI no pueden ser ignorados, y en la actualidad es un reto el desarrollo de nuevos GCI con un mejor perfil farmacológico de seguridad y potencia.

El cambio de la terapia convencional de GCI a inhaladores con formulaciones de partícula ultrafina puede mejorar el control del asma a través de un mejor

depósito en las vías respiratorias más pequeñas. Esta opción ya se ha establecido en la práctica clínica habitual.

Otro enfoque para optimizar el depósito de GCI en las vías respiratorias más distales es el uso de un sistema de inhalación controlado por ordenador (sistema AKITA®), que calcula la maniobra de inhalación necesaria para la deposición de partículas óptima de manera específica en el paciente. En un reciente ensayo clínico en pacientes con asma tratados con prednisolona, demostraron que altas dosis de budesonida administrada con el sistema de inhalación AKITA® reducían significativamente la necesidad de tratamiento con prednisolona en estos pacientes, al tiempo que mejoraba la función pulmonar y la calidad de vida de los mismos.

### **3.2. Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)**

Estudios recientes han demostrado que los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), más concretamente, tiotropio, pueden tener utilidad en los pacientes asmáticos graves que cursan con obstrucción crónica del flujo aéreo, en asma grave con perfil inflamatorio no eosinofílico y en asmáticos con la variante ArgGly en el codón 16 del receptor. Existe la tendencia de un uso cada vez mayor de LAMA como tratamiento en el asma bronquial y a partir del año 2015 las guías de práctica clínica los posicionan en los escalones más altos de gravedad cuando no se consigue el control.

### **3.3. Nuevos anticuerpos monoclonales**

La heterogeneidad de la inflamación en la vía respiratoria en el asma grave ha llevado al reconocimiento de diferentes endotipos graves de asma. Están en estudio y desarrollo numerosos biomarcadores orientados para identificar estos endotipos y para guiar el uso de agentes biológicos específicos en los pacientes que permanecen sin control, a pesar de estar utilizando altas dosis de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada o corticosteroides orales. En el asma grave refractaria, tanto la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de inflamación de las vías respiratorias y la identificación de biomarcadores adecuados en pacientes individuales son fundamen-

tales para poder orientarla utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

A continuación detallaremos varios de los nuevos anticuerpos monoclonales de los que próximamente podremos disponer de su uso: mepolizumab, reslizumab, y benralizumab en pacientes con exacerbaciones eosinofílicas recurrentes, caracterizados por presentar niveles elevados en sangre y esputo a pesar de ser tratados con altas dosis de corticosteroides; y lebrikizumab, pitrakinra, dupilumab y tralokinumab que se dirigen frente a las interleucinas 4 y 13 (IL-4 / IL-13).

En la figura 3 se detalla los puntos de actuación de las distintas moléculas en desarrollo.

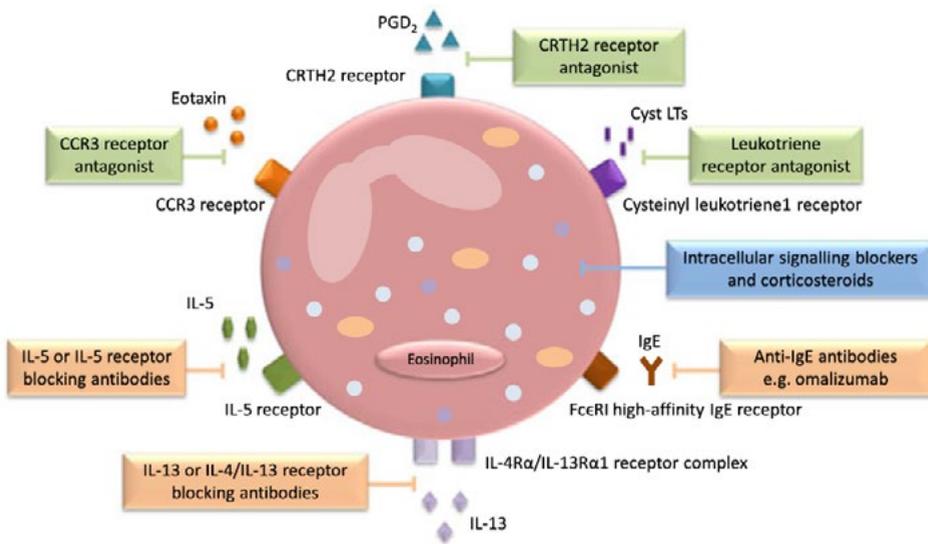


Figura 3. Diagrama esquemático de las terapias que potencialmente reducen la inflamación eosinofílica en el asma. Tomada de Referencia 16.

### 3.3.1 Terapias biológicas anti-IL-5

La interleucina (IL)-5 es una citoquina hematopoyética producida por diversas células como linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células T natural killer, y es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos. La IL-5 promueve la quimiotaxis, la activación y la degranulación de los eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia. El receptor de la IL-5 (IL-5R) se expresa tanto en basófilos como en eosinófilos, y está compuesto por 2 subunidades: una subunidad (IL-5R), específica para IL-5, y una subunidad-c (IL-5Rc) que es responsable de la señal de transducción y está compartida con las subunidades del receptor específicas de los receptores de IL-3 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se han desarrollado 2 anticuerpos monoclonales para neutralizar la IL-5, el mepolizumab y el reslizumab, y otro AcMo, el benralizumab, para bloquear la IL-5R.

**Mepolizumab.** Es un AcMo IgG1 antiinterleucina 5 (anti-IL-5) humanizado, que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta IL se una a la cadena del receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos. Los ensayos con mepolizumab intravenoso (250 y 750 mg/mes) en pacientes con asma leve y moderada-grave mostraron reducciones sustanciales en la eosinofilia del esputo y de la sangre periférica, pero no han demostrado mejoría clínica significativa o funcional en pacientes con asma de moderada a grave. Sin embargo, Ortega y colaboradores informaron en un estudio multicéntrico de fase III de 576 pacientes de entre 12 y 82 años con exacerbaciones de asma recurrentes a pesar de los GCI a dosis elevadas, en adultos asmáticos con pruebas de la inflamación eosinofílica (recuento de eosinófilos > 150 células / ml en la sangre periférica en el cribado o > 300 células / ml en el anterior año) siendo asignados al azar a tratamiento de 75 mg por vía intravenosa o de 100 mg de mepolizumab subcutánea o placebo cada 4 semanas, durante 32 semanas. El flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) basal medio fue de alrededor del 60%, y aproximadamente un cuarto de los sujetos estaban en terapia de mantenimiento con esteroides orales. En los resultados del mencionado estudio se observaron una disminución de las exacerbaciones

en los pacientes tratados con Mepolizumab, mejorando su calidad de la vida, el control del asma, y el FEV1 de forma significativa.

**Reslizumab.** Es una IgG2 humanizada, que se administra por vía intravenosa, y reduce los eosinófilos en el esputo de pacientes con asma eosinofílica que está mal controlada con GCI a dosis altas en comparación con el placebo. En 2 estudios recientes, pacientes cuya asma fue inadecuadamente controlada por medio de altas dosis de tratamiento basado en GCI y que tenían unas cifras de eosinófilos superiores a 400 células/ml, y habían padecido una o más exacerbaciones en el año anterior, fueron tratados con reslizumab intravenoso obteniendo una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones de asma en comparación con aquellos que recibieron placebo.

**Benralizumab.** Este AcMo IgG1 humanizado, dirigido a IL-5Ra y que atenúa la eosinofilia a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ha mostrado una seguridad y tolerabilidad aceptables, mejorando la situación clínica en los pacientes asmáticos con mal control de la enfermedad y altos niveles de eosinófilos en sangre y / o esputo a pesar de mantener tratamiento con altas dosis de tratamiento con GCI.

### 3.3.2 Tratamientos contra IL-4 e IL-13

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las respuestas de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, además de intervenir en la selección de mastocitos.

#### **Anticuerpos monoclonales contra IL-13**

Se han realizado estudios con lebrikizumab en pacientes adultos con asma persistente moderada a grave no controlada a pesar del tratamiento con GCI y en el 80% de los pacientes también asociaban en su tratamiento un LABA, siendo administrado lebrikizumab se administraba por vía subcutánea mensualmente durante 6 meses, observándose una mejoría significativa del 5,5% en el FEV1 pre-broncodilatador en los pacientes tratados con lebrikizumab en comparación con

el grupo placebo. El efecto fue significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles pretratamiento de periostina circulante estaban por encima de la mediana, y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto (IgE total > 100 UI/ml y eosinofilia > 140 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), en comparación con aquellos con fenotipo Th2 bajo.

Un reciente estudio de fase II empleando otro anti-IL-13, tralokinumab, demostró una mejoría de la función pulmonar que fue evidente desde la primera dosis y persistido su efecto durante 12 semanas después de la administración de la dosis final.

### **Bloqueo de la actividad de IL-4R<sub>α</sub>**

Debido al solapamiento parcial en las funciones de IL-4 e IL-13, parece lógico desarrollar fármacos capaces de suprimir la actividad de ambas. Se ha generado una versión muteica de la IL-4 mediante bioingeniería, que funciona como un antagonista al inhibir la unión de IL-4 e IL-13 al complejo compartido IL-4R<sub>α</sub>/IL-13R<sub>α1</sub>. Tras haberse comprobado la seguridad y la biodisponibilidad tanto por vía subcutánea y mediante inhalación, esta muteína (pitakinra) ha mostrado su eficacia por ambas vías de administración en las respuestas asmáticas inmediata y tardía inducidas por el alérgeno, pero no en el subsiguiente aumento de la hiperreactividad bronquial.

Dupilumab es un AcMo humanizado dirigido contra la subunidad del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13. En los pacientes tratados con dupilumab se registró una mejoría del pico flujo espiratorio (PEF) matutino y una disminución clínicamente significativa de los síntomas de asma evaluados con el ACQ5. También disminuyeron los despertares nocturnos y el uso de agonistas beta-2 de acción corta. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en una marcada disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (thymus and activation-regulated chemokine), eotaxina-3 e IgE.

Respecto a los efectos adversos, en los pacientes en tratamiento activo se presentaron más reacciones locales en el lugar de la inyección, nasofaringitis, náuseas y cefalea, y se produjo un caso de angioedema. Como conclusiones de este estudio, los autores indican que se confirma la participación de IL-4 e IL-13 en la inflamación de las vías respiratorias de los pacientes con asma persistente a pesar de recibir tratamiento con GCI, y destacan el efecto del dupilumab en

la reducción de la frecuencia de exacerbaciones, aun después de suspender los GCI y los LABA. No obstante, reconocen que la definición de exacerbación usada en este protocolo no coincide con la aplicada en la práctica clínica, por lo que recomiendan ampliar las investigaciones. Otros hallazgos positivos fueron la mejoría de la función pulmonar y la disminución de marcadores inflamatorios

### **3.4. Termoplastia**

Es un procedimiento broncoscópico, que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de su calidad de vida, un incremento del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones. Un reciente estudio, tras 5 años de seguimiento, demuestra un beneficio mantenido sobre el control de la enfermedad (reducción del número de exacerbaciones graves y visitas a urgencias) y la seguridad del procedimiento. Actualmente se recomienda sólo en centros con experiencia y en el contexto de investigación.

### **3.5. Macrólidos**

El tratamiento con macrólidos (siendo la azitromicina el más empleado) en asma grave durante 3 o más semanas no está asociado a una mejoría significativa del FEV1, aunque sí del PEF matutino, de los síntomas, la hiperrespuesta bronquial y la calidad de vida relacionada con la salud. No existe suficiente evidencia en referencia al uso generalizado para disminuir el número de exacerbaciones, si bien algunos estudios recomiendan su utilización en el fenotipo de asma grave neutrofílico de inicio tardío.

## 4. Bibliografía

- 1) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2016). «Gema 4.1. Guía española para el manejo del asma», Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
- 2) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», *Lancet Respir Med* 2, pp. 879–890.
- 3) CASTRO, M. (2015). «Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials», *Lancet Respir Med* 3(5), pp. 355–366.
- 4) CHARRIOT, J (2016). «Future treatment for asthma », *Eur Respir Rev* 25, pp. 77–92.
- 5) CHUNG, KF. (2014). «ERS/ATS Guidelines on severe asthma », *Eur Respir J* 43, pp. 343–373
- 6) CISNEROS, C. (2015). «Normativa sobre asma grave no controlada », *Arch Bronconeumol* 51(5), pp. 235–246.
- 7) CORREN, J. (2011). «Lebrikizumab treatment in adults with asthma», *N Engl J Med* 365, pp.1088–1098.
- 8) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2016).«Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Updated 2016. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 9) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma ». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
- 10) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94

- 11) NOONAN, M. (2013). «Korenblat P, Mosesova S, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids», *J Allergy Clin Immunol* 132, pp.567–574.
- 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
- 13) ORTEGA, HG.(2014).«Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma», *Ann Am Thorac Soc* 11, pp.1011–1017.
- 14) QUIRCE, S. (2014). «Asma: Actualización terapéutica», *Med Clin (Barc)* 142(7), pp. 317–322
- 15) QUIRCE, S. (2014). «Futuras terapias biológicas en el asma», *Arch Bronconeumol* 50(8), pp. 355–361
- 16) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
- 17) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.





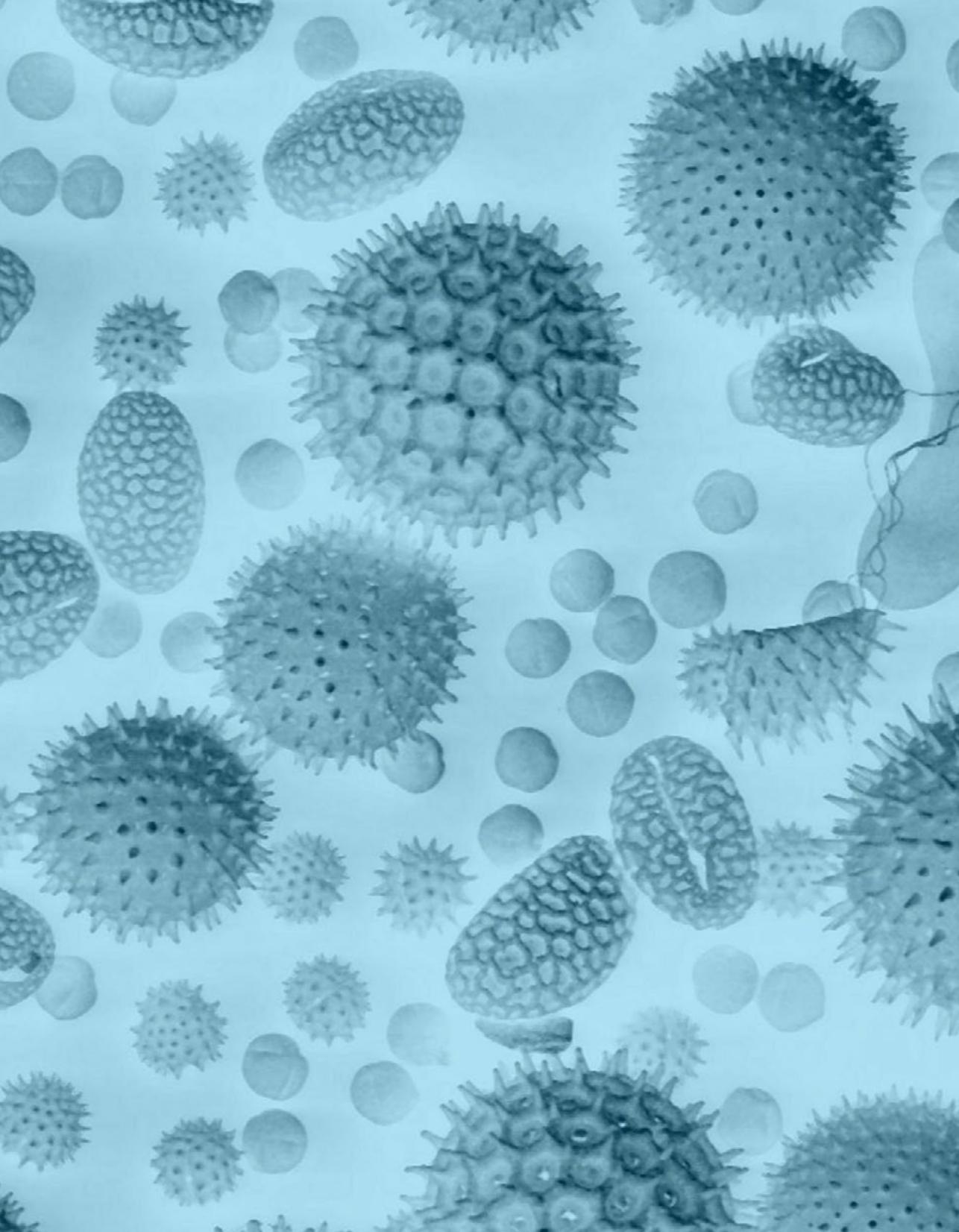


## Capítulo 13

**Conexión entre la rinitis alérgica  
y el asma bronquial: Una vía  
respiratoria, una enfermedad**

**Alfonso Miranda Páez**

Unidad de Alergología Complejo  
Hospitalario Carlos Haya de Málaga.



## 1. Introducción

Las vías respiratorias empiezan en los orificios nasales y terminan en los alveolos pulmonares; cada parte tiene sus características anatómicas y funcionales propias, pero no existen “fronteras” que separen cada uno de los diversos tramos de la vía aérea. Son múltiples los puntos de conexión existentes entre rinitis y asma bronquial, y así ha sido entendido en los foros de expertos en ambas enfermedades (Academias de Alergia y Asma Europeas y americana-EAACI,AAAAI y la OMS), con la publicación del documento ARIA (“Allergic rhinitis and its impact on Asthma”-La rinitis alérgica y su impacto sobre el Asma), que considera que la rinitis y el asma son una misma enfermedad consecuencia de la inflamación alérgica, mediada por la IgE, que clínicamente se manifiestan de forma diferente, en distintas localizaciones de la vía respiratoria, manejando ya el concepto de “una vía respiratoria única”<sup>(1,2)</sup>.

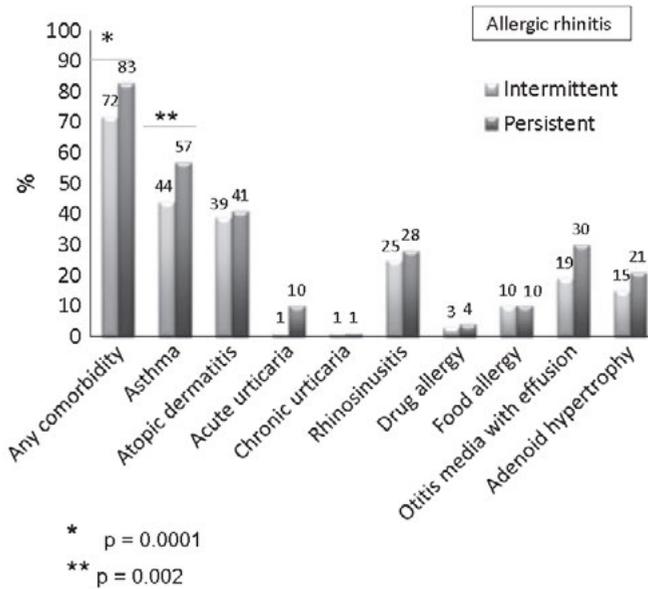
En niños con asma, las crisis asmáticas son más frecuentes entre aquellos afectados también de rinitis alérgica (RA), con el consiguiente incremento de absentismo escolar<sup>(9)</sup>.

Como vamos ir viendo a lo largo de este capítulo los acontecimientos fisiopatológicos acaecidos en la mucosa nasal tienen repercusión en el árbol traqueobronquial, vía aérea inferior.

## 2. Comorbilidades frecuentes de la rinitis alérgica

La RA muy frecuentemente coexiste con otras patologías alérgicas (Figura 1), como Asma Bronquial (AB), Dermatitis Atópica, Alergia Alimentos y otras como Otitis serosa media, o Hipertrofia de adenoides, que no lo son. Así en un estudio realizado en España, multicéntrico, en 1275 niños, la conjuntivitis (53,6%) y el asma (49,5%) eran las comorbilidades más frecuentes<sup>(3)</sup>; en este estudio se aprecia que la rinitis con relativa frecuencia se acompaña de casi todas las patologías alergológicas, pero la asociación RA y Asma tiene una notoria significación estadística, sobretodo en el caso de RA persistente.

Esto contribuye a soportar la noción de enfermedad sistémica, al referirnos RA y Asma



**Figura 1. Comorbilidades frecuentes asociada a la RA; la persistente se asocia más frecuentemente que la intermitente a cualquier comorbilidad, así mismo con mayor frecuencia, con el asma.**

### 3. Nexos de unión entre rinitis alérgica y asma

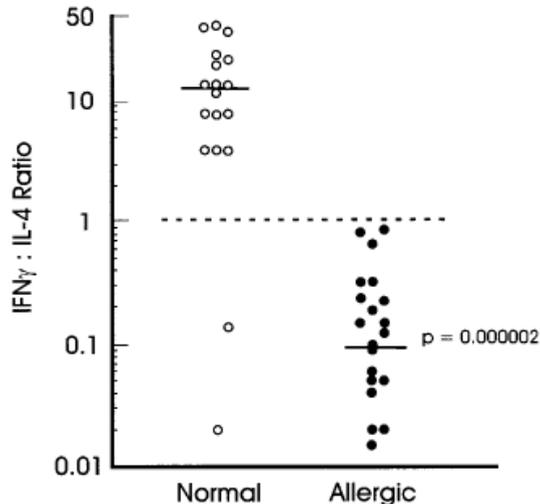
Si la prevalencia de AB en pacientes con RA es elevada, al contrario lo es aún más ,pues más del 80% de los pacientes asmáticos , tienen rinitis, siendo mucho más frecuente el AB en la población afecta de RA que la general<sup>(4)</sup>.

La RA es un factor de riesgo para desarrollar asma; en el caso de la población pediátrica, este riesgo es tres veces mayor que en población normal, y en el de los adultos, hasta cinco veces más <sup>(2)</sup>. De hecho uno de cada tres pacientes con RA tiene hiperreactividad bronquial, incluso curva Flujo/volumen con morfología obstructiva aunque los parámetros ventilatorios (Capacidad vital forzada, Flujo espiratorio en un segundo, y flujo mesoespiratorio) sean normales.

El desarrollo embriológico de las vías aéreas superior e inferior es similar, desde la primeras semanas de gestación y continuando durante años después del nacimiento. Histológicamente el epitelio pseudoestratificado columnar con células globulosas lo podemos encontrar tanto en vía aéreas superiores como inferiores <sup>(5)</sup>.

A grandes rasgos las células del sistema inmunológico de pacientes con asma o rinitis, se comportan de manera similar, produciendo el mismo patrón de citoquinas al contacto con alérgeno, es decir más IL4 y menos INF $\gamma$ , si lo comparamos con células de pacientes controles no alérgicos (Figura 2).

La asociación entre rinitis y asma está bien documentada, y la secuencia temporal de estos dos procesos. La RA antes de los 5 años de edad parece ser un claro predictor para el desarrollo de sibilancias en los años posteriores, algo más de tres veces por encima de aquellos preescolares no afectados de rinitis. <sup>(6)</sup>



**Figura 2. PBMC (Células mononucleares de sangre periférica), de paciente alérgicos gramíneas en cultivo polen de gramíneas, reaccionan de manera igual produciendo significativamente menos INF- $\gamma$  y mas IL4 que PBMC de controles sanos, con una relación INF- $\gamma$ :IL4 bastante menos**

Así en un gran estudio llevado a cabo en Australia (con la participación de Abramson MJ), con 5478 niños, durante un seguimiento de más de 30 años, se observó que los niños con RA tienen entre 2 y 7 veces mayor riesgo de tener asma en preadolescencia, adolescencia y edad adulta, y una mayor probabilidad de que el asma persista en aquellos que ya la padecían en la infancia; y era más frecuentes la aparición del asma entre 7 y 12 años, hasta 7 veces más, hasta 4,3 más entre los 12 y 20 años, y hasta 2,1 más entre los 20 y 44 años de edad <sup>(7)</sup>.

Otra evidencia clara sobre la relación íntima entre RA y AB es el hecho demostrado de que el tratamiento IA en la RA previene la aparición de asma; en estudio que incluyó a una cohorte de 118.754 pacientes con RA no afectados de asma, ni tratados hasta ese momento con IA, y se estandarizó en dos grupos, uno a tratar con IA y otro no : tras un seguimiento de entre 4 y 6 años, se detectó más pacientes con asma en el grupo no tratado con IA; el análisis de regresión indicó que el riesgo de padecer asma fue significativamente menor en los no tratados (RR 0,6; 95% CI 0,42-0,84; p=0.003); el efecto terapéutico era mejor en tratamientos de tres años de duración y con IA de administración subcutánea <sup>(8)</sup>.

#### **4. Relación fisiopatológica entre las vías respiratorias altas y bajas**

Cuando a pacientes afectados de RA, no asmáticos, se les realiza un test de provocación nasal alérgeno (TPN), se van a producir una serie de cambios inflamatorios en la mucosa nasal, en las horas siguientes pero, también se producen cambios en ese sentido en la mucosa bronquial; tanto una enfermedad como otra, son procesos inflamatorios, donde el eosinófilo es una células efectoras de mayor importancia, y en la migración de este a las vías respiratorias, las moléculas de adhesión juegan un papel fundamental; una buena manera de investigar todo esto es hacer un test de provocación nasal (TPN) en pacientes con rinitis primaveral, no asmáticos, fuera de la estación polínica, y realizar biopsia de mucosa nasal y bronquial, antes de TPN y a las 24 horas de hacerlo, aprecia un aumento significativo de eosinófilos y de moléculas de adhesión (ICAM-1 -intercelular adhesión molecules- E-Selectina y VCAM-Vascular intercelular adhesión molecules), y esto demuestra que la inflamación provocada el vía aérea alta es generalizada a todas la vías respiratorias <sup>(10)</sup>.

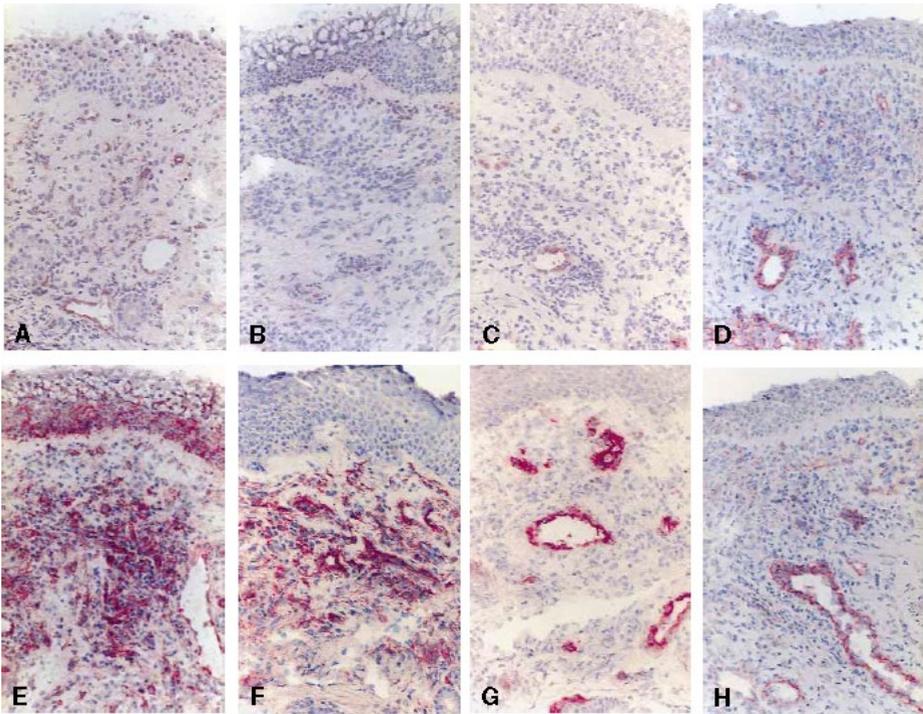
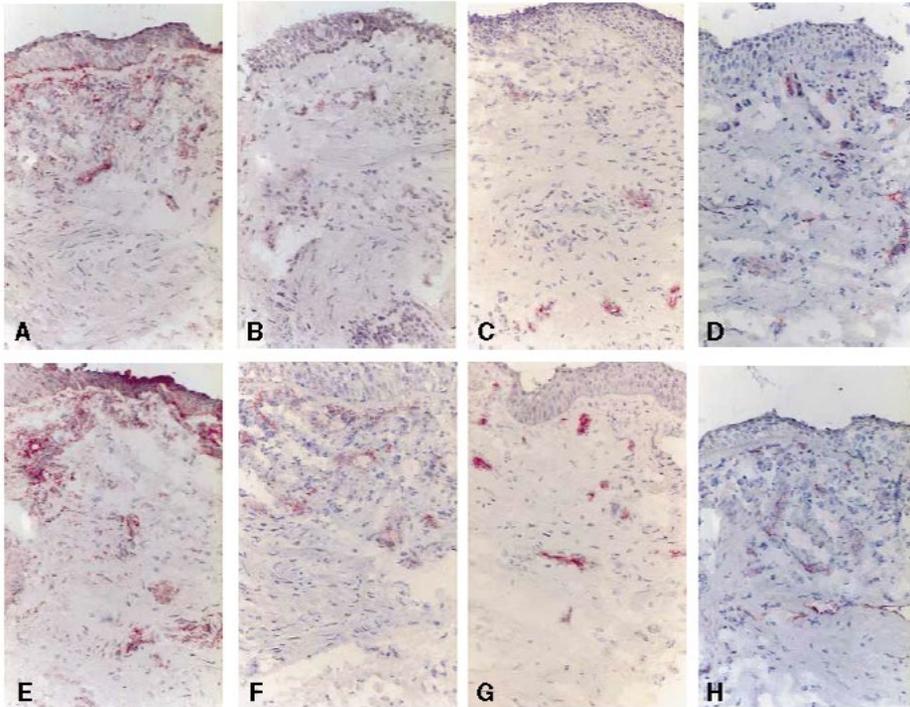


Figura 3. Biopsia de mucosa nasal de paciente con RA antes y después de TPN. Tinción inmunohimica para ICAM-1(A y E), VCAM-1 (B y F), e-Selectina (C y G) y CD-31 (D y H).



**Figura 4. Biopsia de mucosa bronquial de paciente con RA antes y después de TPN. Tinción inmunohistoquímica para ICAM-1(A y E), VCAM-1 (B y F), e-Selectina (C y G) y CD-31-endoleto humano- (D y H).**

Con TPN en pacientes con rinitis por ácaros del polvo doméstico, se produce también un significativo incremento de inflamación en árbol respiratoria, detectado por aumento de eosinófilo y otros marcadores inflamatorios, como ECP (proteína catiónica del eosinófilo) y leucotrienos, en esputo. <sup>(12)</sup>

Tanto adenosina como AMP (adenosin monofosfato) inducen broncoconstricción en los asmáticos, probablemente a través de degranulación de mastocitos; pero si se hace un test de Hiperreactividad bronquial con AMP en pacientes con rinitis sin asma, en más de un tercio se produce broncoespasmo, mientras que en sujetos sanos no <sup>(11)</sup>.

En un estudio llevado a cabo en Italia en 1469 niños con RA sin asma, haciendo pruebas de función respiratorias y test de broncodilatación se pudo observar en el 62,9% de ellos el test fue positivo, concluyendo que casi dos tercios de los pacientes afectados de RA tienen riesgo de convertirse en asmáticos. <sup>(13)</sup>

Otra muestra de la íntima relación existente entre rinitis y asma, es el hecho de que en pacientes afectados de ambas patologías, el tratamiento inhalado de corticosteroides (CSI) mejora también parámetros espirométricos; en un meta-análisis de 18 ensayos clínicos de pacientes con RA y AB, que el tratamiento con CSI, mejoró las pruebas funcionales, en comparación con placebo. <sup>(14)</sup>

## 5. Consideraciones finales

La RA y el asma no son entidades totalmente independientes, existen interrelaciones anatómicas, epidemiológicas, fisiopatológicas y terapéuticas, tan importantes como para considerar una vía aérea única, una enfermedad alérgica de la vía aérea única.

La comorbilidad entre ambas enfermedades es muy alta. La rinitis es un importante factor de riesgo para padecer asma; casi el 80% de los asmáticos padecen rinitis y casi la mitad de los que tienen rinitis, padecen asma. El tratamiento eficaz en la RA tiene un impacto positivo en el asma. El tratamiento inmunoterápico con aeroalérgenos en la rinitis previene el desarrollo de asma.

Debe existir una “globalización” desde el punto de vista terapéutico en ambos procesos patológicos.

## 6. Bibliografía.

- 1) BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N et al. (2001), «Aria Workshop Group. Worl Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108:(suppl.), pp 147-334.
- 2) BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A, et al. (2008), «Allergy Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA)», *Allergy* 63 (suppl), pp 8-160.
- 3) IBAÑEZ MD, VALERO A, CUVILLOS A, et al. (2013), «Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain», *Pediatr Allergy Immunol* 24, pp. 678–684.
- 4) NAVARRO A, VALERO A, JULIÁ B, QUIRCE S, et al. (2008), «Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study», *J Investig Allergol Clin immunol* 18, pp. 233-38.
- 5) SIMONS E. (1999), «Allergic rhinobronchitis: The asthma–allergic rhinitis link », *J Allergy Clin Immunol* 104, pp. 534-40.
- 6) BURGESS J, WALTERS H, BYRNES G, et al. (2007), « Childhood allergic rhinitis Predictcts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study», *J Allergy Clin immunol* 120, pp. 863-9.
- 7) SCHMITT J, SCHWARZ K, STADLER E, et al. (2015), « Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort», *J Allergy Clin Immunol* 136(6), pp. 1511-6
- 8) ROCHAT M, ILLI S, EGE M, et al. (2010), «Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 1170-5.
- 9) DELIU M, BELGRAVE D, SIMPSOM A, et al (2014), «Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children », *Allergy* 69, pp. 1515-21.
- 10) BRAUNSTAHL G, OVERBEEK S, KLEINJAN A, et al. (2001), «Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways », *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 469-76

- 11) PRIETO L, GUTIERREZ V, LIÑANA J, et al. (2001), «Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis», *Eur Respir J* 17, pp. 64-70
- 12) INAL A, KENDIRLI S, YILMAZ M, et al. (2008), «Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge», *Allergy* 63, pp. 1345-1351.
- 13) CIPRANADI G, SIGNORI A, TOSCA A, et al. (2011), «Bronchodilatation test in patients with allergic rhinitis », *Allergy* 66, pp. 694-8.
- 14) LOHIA S, SCHLOSSER J, SOLER Z. (2013), «Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis», *Allergy* 68, pp. 569-579.



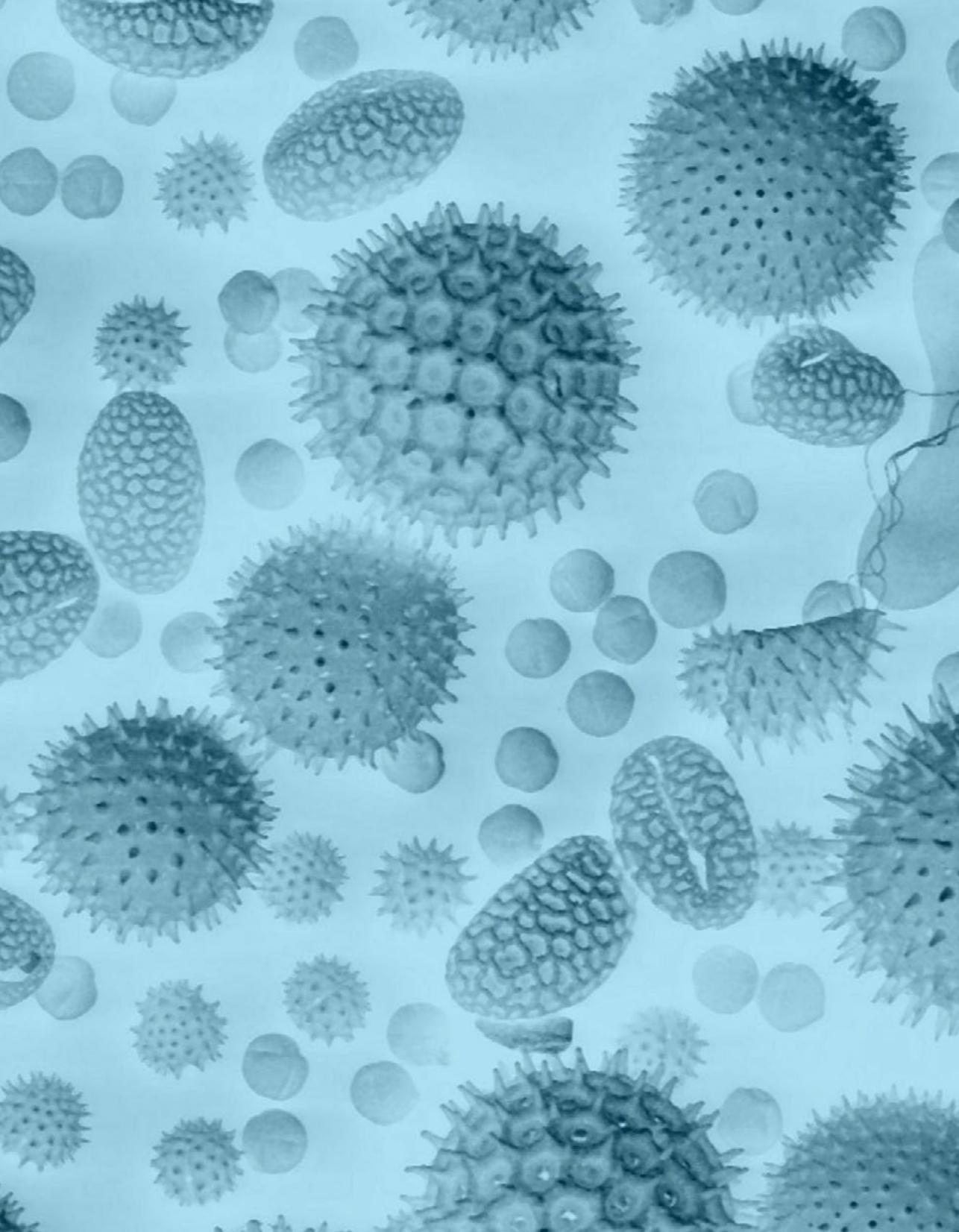


## Capítulo 14

**Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias**

**Alfonso Miranda Páez**

Unidad de Alergología Complejo Hospitalario  
Carlos Haya de Málaga.



## 1. Introducción

El tratamiento inmunoterápico con alérgenos (IA) en las enfermedades respiratorias alérgicas, fundamentalmente de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, consiste en la adecuada administración, de extractos de alérgenos de contrastada calidad, lo que en la actualidad se puede llevar a cabo por vías diversas, en pacientes afectados de estas patologías, desencadenadas por la inhalación de esos alérgenos.

Sin haber sido descubierta aún la IgE, inmunoglobulina responsable por excelencia de la patología alérgica respiratoria, por el matrimonio japonés Ishizaka en 1966, ya hace algo más de cien años Leonard Noon, observó y posteriormente publicó en la prestigiosa revista Lancet, que la inoculación de extracto de polen de gramíneas, en pacientes afectados de Fiebre del Heno, conseguía prevenir los síntomas de dicha enfermedad.<sup>(1)</sup>

Desde entonces se han venido sucediendo con carácter creciente, ensayos clínicos de IA controlados con placebo en rinoconjuntivitis y asma alérgicas de tal manera que en la actualidad es considerado por la Organización Mundial de la Salud, como el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, pudiendo también impedir el desarrollo de asma bronquial en pacientes con rinitis alérgica.<sup>(2)</sup>

A lo largo de estos cien años se ha venido desarrollando diferentes estrategias de IA, en cuanto a vías de administración, llegando así desde la vía subcutánea clásica, a la sublingual de los últimos años; y así mismo se han venido mejorando la calidad de los productos empleados, pasando de extractos nativos cada vez más purificados, a extractos modificados, polimerizados, con menores posibilidades de ocasionar reacciones adversas, y mejorando su eficacia.

## 2. Mecanismos de acción de la Inmunoterapia con aeroalergenos

La administración de extractos alergénicos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis o asma en los que sospechemos un papel determinante en estos procesos,

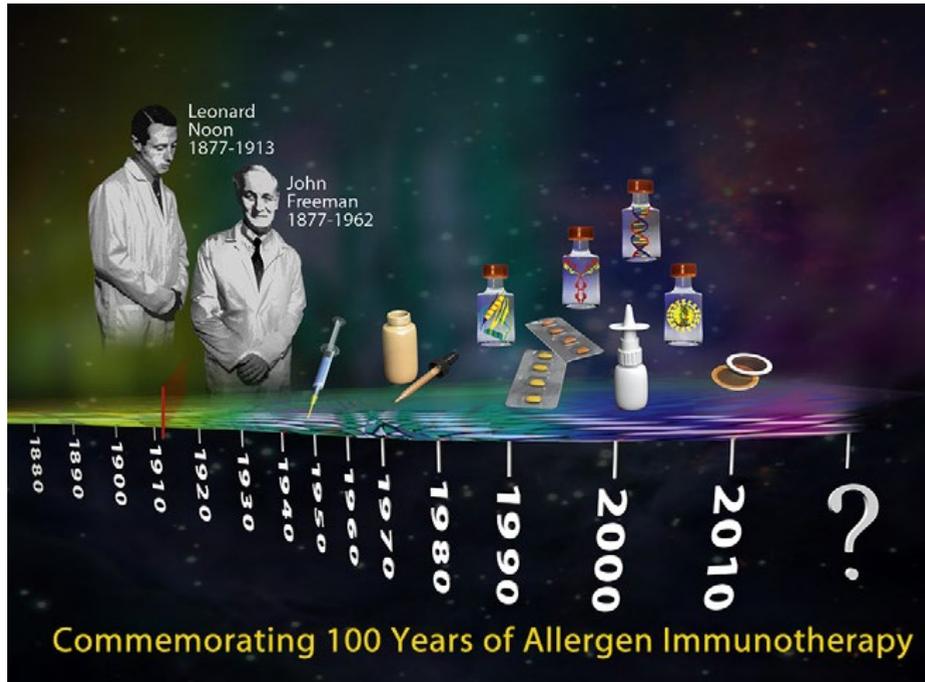


Figura 1. Esquema evolutivo de la IA en el último siglo.

las sensibilizaciones a alérgenos determinados, pretende, disminuir en lo posible, incluso hacer desaparecer, estas sensibilizaciones, consiguiendo así aminorar o erradicar estos factores etiológicos desencadenantes, causa fundamental de la enfermedad.

La IA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos (Figura 2A y B) en las células T y B que se traducen en disminución de la reactividad al alérgeno, tanto a nivel cutáneo (Figura 3) como en mucosas así como en producción de anticuerpos IgG4 anti alérgeno.

La penetración de alérgenos en la vía respiratoria de individuos genéticamente susceptibles, con la colaboración indispensable de las células dendríticas (DC),

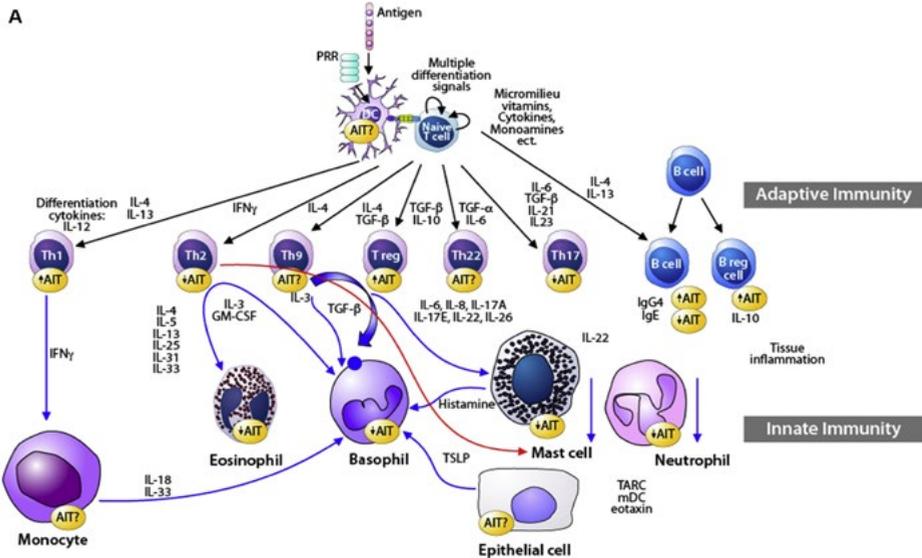


Figura 2A. Se puede apreciar en el esquema como el antígeno, es procesado por células dendríticas (DC), y dependiendo de sus características (polisacárido de pared bacteriana, acaro, polen etc.), estas, inducirán diferentes diferenciaciones en las células T nativas (Naive TC), que por medio de producción de diversas citoquinas, actuarán sobre células efectoras de respuestas alérgicas. A su vez en circuitos amarillos pueden apreciarse potenciales acciones de la IA, fundamentalmente la generación de células T reguladoras (Treg), de células B productoras de IgG4, y Células TH1 productoras de gamma Interferón. TSLP (linfopoyetina estromal tímica)

conduce a la diferenciación de linfocitos nativos, en Linfocitos TH2 productores de citoquinas que inducirán tanto la producción de IgE alérgeno específica por los Linfocitos b (B cell), como la participación de células inflamatorias (eosinófilos y otras), responsables todos en última instancia de la inflamación alérgica. Es un proceso paulatino, donde el alérgeno va siendo procesado por las DC en cantidades inicialmente muy pequeñas. La IgE específica producida, se combinará con los receptores de alta afinidad existentes en la membrana celular de mastocitos y

basófilos, quedando estas células en disposición de ser “degranuladas” si nuevas penetraciones de alérgenos se produjesen, y estos se combinarían con esas moléculas de IgE ya fijadas en los mencionados receptores.

La administración de alérgeno, siguiendo una determinada estrategia, consistente en dar unas cantidades inicialmente no tan pequeñas, induce un procesamiento diferente por parte de las DC, que conduce a una diferenciación por parte de las Células T nativas, hacia Células T reguladoras (CTreg), fundamentales para

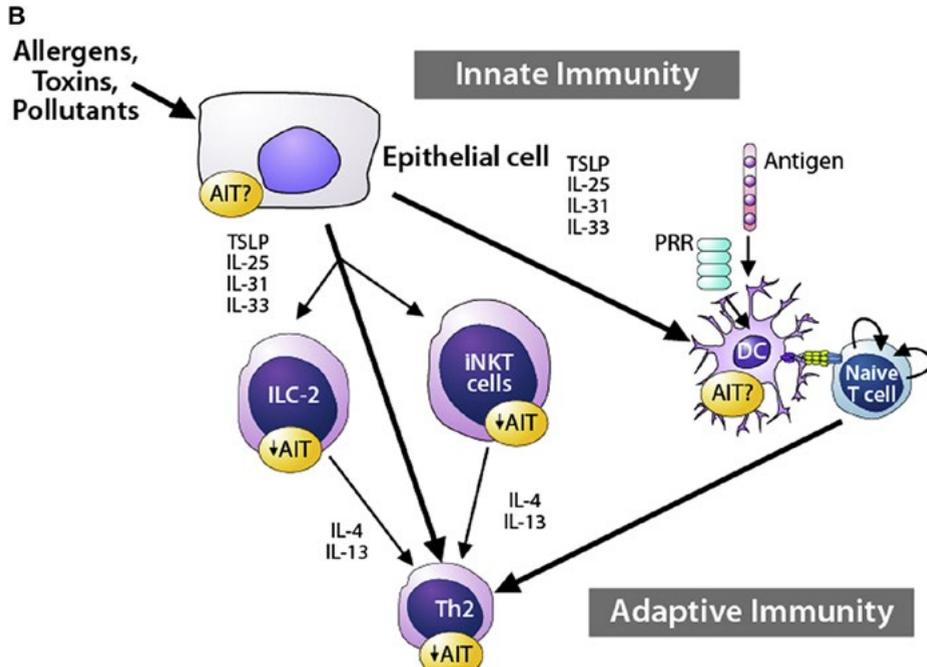
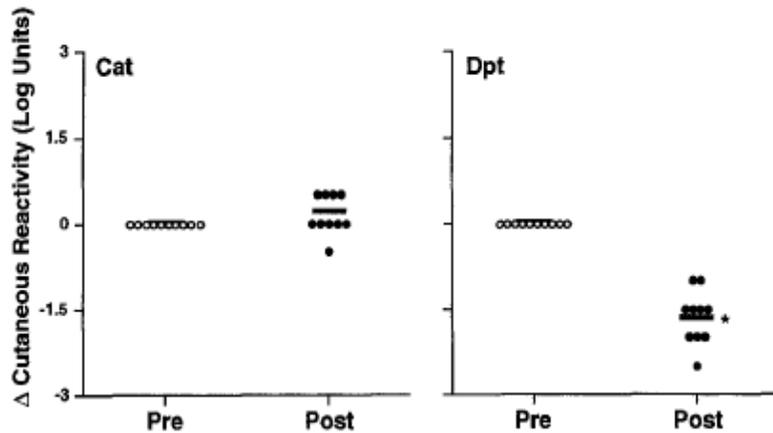


Figura 2B. las células Epiteliales del árbol respiratorios juegan un importante papel, produciendo citoquinas altamente proinflamatorias y que “colaboran con otras mencionadas en Figura 2 ,y contribuyen a la respuesta inflamatoria alérgica. INKT cells-Celulas Natural Killer. ILC-2 -Células Linfoides innatas.



**Figura 3. Se aprecia una clara disminución de la reactividad cutánea antes y después de IA, en este caso con ácaros( $p < 0.01$ )**

inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box proteína 3) en su membrana.

También se demostró que la IA induce apoptosis de los linfocitos TH2, contribuyendo de esa manera también a la tolerancia al alérgeno <sup>(5)</sup>.

Esto es en resumen la esencia de lo que ocurre, naturalmente con la participación de una compleja red de moléculas efectoras e inhibitorias.

La IA también interviene aminorando la respuesta proinflamatoria de las células epiteliales del árbol bronquial; estas contribuyen al aumento de linfocitos TH2, produciendo citoquinas (IL-25, IL-31, IL-33 y en especial como la lipoproteína del estroma tiroideo-TSLP-. Toda esta producción de moléculas inflamatorias es disminuida por la IA. Alguna de ellas con TSLP, está altamente implicada en el llamado “remodelado” de la vía aérea, de nefastas consecuencia a medio y largo plazo.

### 3. Eficacia de la IA en el Asma Bronquial y la Rinitis alérgicas

Una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis sobre IA controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las últimas décadas, no dejan lugar a la duda, a cerca de eficacia seguridad, de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual(SLIT).

La mayoría de los estudios de eficacia están realizados con pólenes de gramíneas y ácaros del polvo domestico, pero los hay prácticamente con todo tipo de aeroalergenos.

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años <sup>(12)</sup>.

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la IA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa de Neumología, American Jornal Respiratorio Criticar Cara Medicine, realizado sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, publicados entre 1954 y 1990, demostrándose mejoría de los síntomas asmáticos, de las Pruebas Funcionales Respiratorias (FEV1), en la hiperreactividad bronquial Inespecífica, así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes <sup>(6)</sup>.

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 <sup>(7)</sup> incluye 88 ensayos clínicos, con 3792 pacientes asmáticos, y realizados con ácaros <sup>(41)</sup>, pólenes <sup>(27)</sup> epitelios <sup>(10)</sup> hongos <sup>(2)</sup> y látex <sup>(2)</sup>, y algunos con varios alérgenos.

La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alergénicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alergénicos modificados (Alergoides, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad pero no así la alergenicidad) consigue niveles de tolerancia a alérgenos en la vía respiratoria, tales que para conseguir los efectos nocivos, previos al tratamiento haya que aumentar varias veces la concentración de los mismos, además de considerables mejorías en cuanto a síntomas asmáticos u uso de medicación <sup>(8)</sup>.

Un aspecto bastante importante a cerca de la reducción en la medicación necesaria para el control de la enfermedad en los niños asmáticos, es que estos pueden disminuir significativamente la cantidad de esteroides inhalados, medicación en estas fases tempranas de crecimiento, tiene acción negativa, como se sabe <sup>(9)</sup>.

La IA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica <sup>(10)</sup>; muy recientemente en un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo domestico en tabletas, en pacientes con asma a los que se ha iniciado una reducción del tratamiento con esteroides inhalados, se demuestra una significativa disminución de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones graves o moderadas, en los pacientes de grupo de tratamiento activo en comparación con placebo.<sup>(11)</sup>

Hay múltiples evidencias sobre la eficacia de IA en rinitis alérgica, incluso de la persistencia de su efecto en el paso de los años <sup>(12)</sup>.

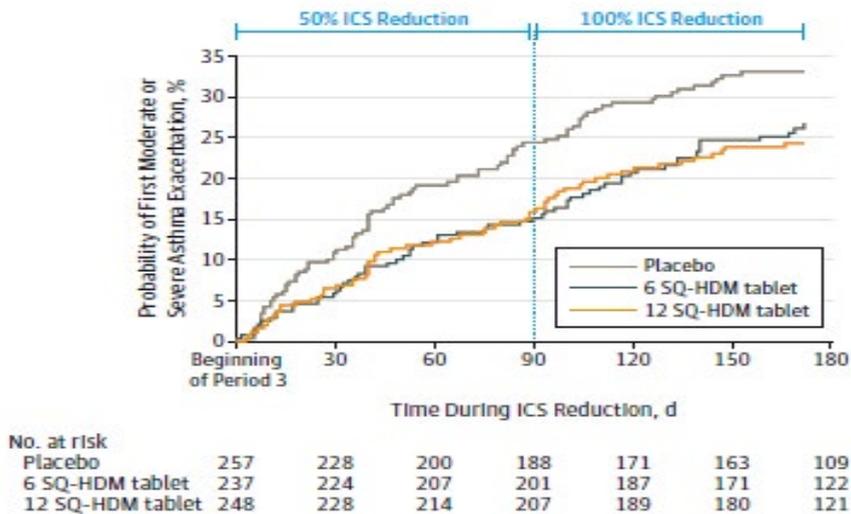


Figura 4. En tres grupos de pacientes con asma moderada, previamente en tratamiento con esteroides inhalados, en los que se hace una reducción de medicación, se aprecia como la probabilidad de padecer una primera exacerbación es significativamente menos en los dos grupos tratado con SLIT tabletas a dos concentraciones distintas ( $p=0.02$  y  $p=0.03$ ) que en de placebo.

## 4. Consideraciones finales

El curso natural de la enfermedad respiratoria alérgica, tanto rinoconjuntivitis como asma bronquial perenne o estacional, es hacia la cronicidad, salvo en el muy hipotético caso de que el alérgeno causante fuese erradicado, algo en la mayoría de los casos, no factible

En el caso de la rinitis la cronicidad conlleva remodelado de la anatomía de las fosas nasales (hipertrofia de cornetes) que a largo plazo ocasionará obstrucción nasal pertinaz de difícil control con medicamentos, y subsidiaria en la mayoría de casos de cirugía; complicaciones como anosmia u otitis son bastante frecuentes. En el asma la cronicidad implica aumento de exacerbaciones responsable entre otras cosas de un paralelo progresivo deterioro de la función pulmonar (disminución de capacidad pulmonar). Todo esto se acompaña de notable pérdida de la calidad de vida de los pacientes y un muy considerable incremento en los costos sanitarios tanto directos como indirectos.

La IA es el único tratamiento capaz de alterar esta evolución negativa, dado que evitar la exposición al alérgeno de manera absoluta no es una opción siempre posible. Cuando el tratamiento es instaurado de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los paciente asmáticos alérgicos son leves (en más del 80% de los casos) o moderados, y con un tratamiento inmunoterápico bien indicado, dejarían de serlo.

## 5. Bibliografía

- 1) Durham S, Leung D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», J Allergy Clin Immunol 127 pp:3-7.
- 2) BOUSQUET J, LOCKEY R.F., MALLING H.J. (1998). «World Health Organization. Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases», Allergy 44, pp. 2-42.

- 3) JUTEL M., AGACHE I., BONINI S., BURKS W., CALDERON M. et als. (2016) «International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization and pharmacoeconomics», *J Allergy Clin Immunol* 137, pp.358-68.
- 4) LACK G., NELSON H., AMRAN D. et als. (1997) «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- $\gamma$  production in CD4+ T cells», *J Allergy J Immunol* 99, pp. 530-8.
- 5) GUERRA F, CARRACEDO J, SOLANA-LARA R et als. (2001) «Th2 Lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp.647-53.
- 6) ABRAMSON M.J. (1995.) «Is allergen immunotherapy effective in asthma?-A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
- 7) ABRAMSON, M J., PUY, R. M., WEINER, J. M. (2003). Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Library.
- 8) AMEAL, A., et als. (2005). «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy* 60<sup>(9)</sup>, pp.1178-1183.
- 9) ZIELEN, S., KARDOS, P., MADONINI, E. (2010). «Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126<sup>(6)</sup>, pp. 942-949.
- 10) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67<sup>(3)</sup>, pp.302-311.
- 11) VIRCHOW, J. C., et als. (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial», *Jama*, 315<sup>(16)</sup>, pp. 1715-1725.
- 12) DURHAM S, WALKER S, VARGA E, et als. (1999). «Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Engl J Med* 341, pp.468-75.



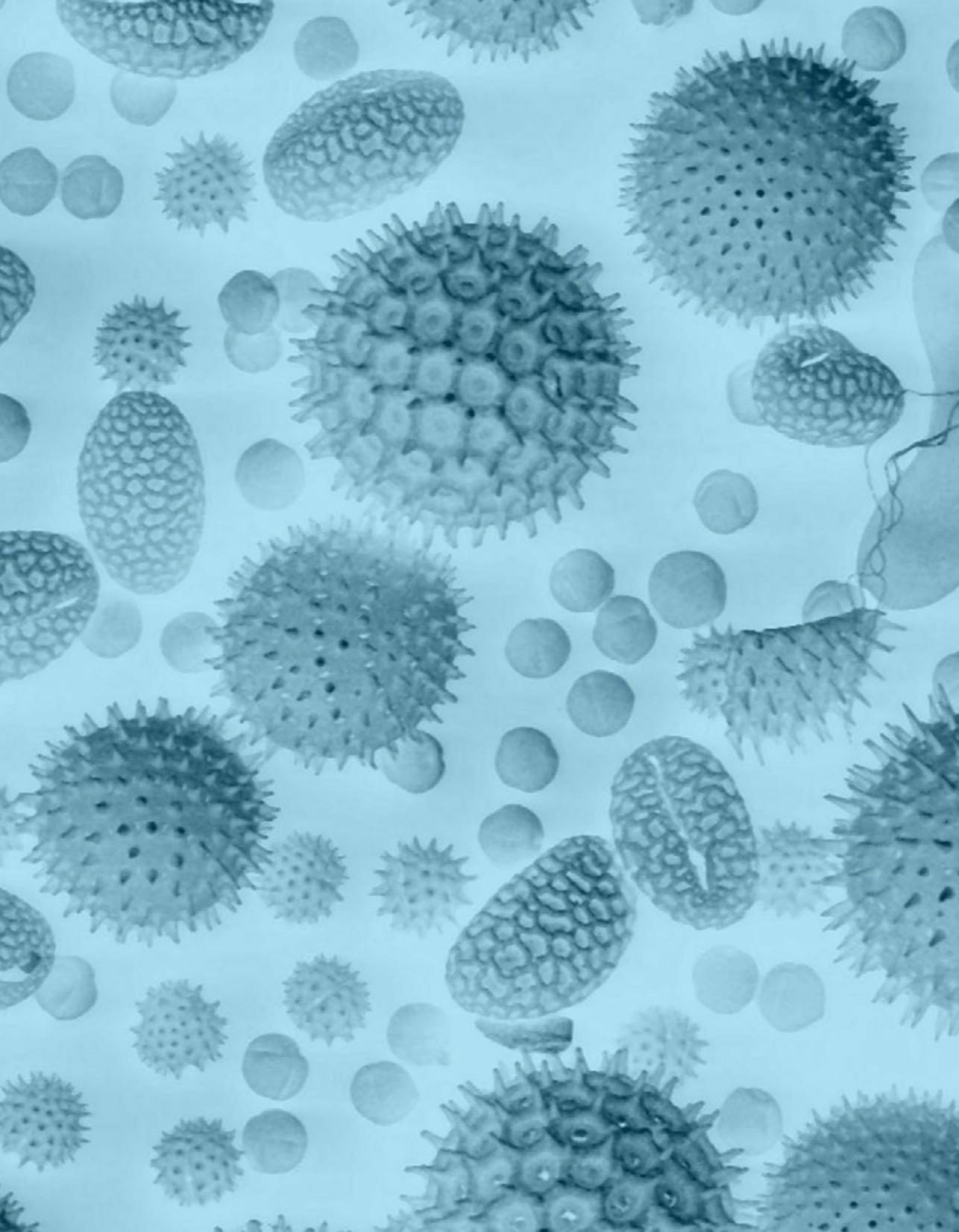


## Capítulo 15

**Objetivos, fármacos disponibles  
y seguimiento de la rinitis y asma  
alérgicas durante el embarazo**

**Manuel Alcántara Villar  
Carmen Laura Cañada Peña**

Unidad Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.



## 1. Introducción

Las enfermedades alérgicas son propias de personas jóvenes, entre las que se encuentran un gran número de mujeres en edad fértil, por lo que es una situación bastante frecuente que pacientes que sufren este tipo de enfermedades queden embarazadas o bien debuten con algún tipo de alergia durante el periodo de gestación. Este grupo de pacientes merece una especial atención.

El hecho de estar embarazada no supone un factor de riesgo para presentar enfermedades alérgicas, pero tampoco supone una protección frente a las mismas, es decir, las mujeres gestantes tienen las mismas probabilidades de presentar enfermedades alérgicas que el resto de las mujeres de su edad.

Durante el embarazo se producen múltiples cambios fisiológicos (Tabla 1), siendo algunos beneficiosos en la evolución del asma y otros claramente perjudiciales <sup>(1)</sup>

Por otra parte el avance del embarazo, produce un aumento gradual de la obstrucción en la nariz producto de un incremento de los niveles hormonales y un mayor flujo sanguíneo circulante. Si a ello se suma el efecto que en dicha mucosa puede ocasionar una rinitis de tipo alérgico, nos encontraremos que en la embarazada alérgica existe una mayor congestión nasal que es preciso tratar administrando el fármaco correspondiente en forma segura.

Se calcula que un tercio de las embarazadas que sufren alergia no manifiestan mayores complicaciones durante estos meses. Además, la misma cifra reconoce que, por su condición hormonal y su base genética, mejora su estado durante la gestación; y el resto afirma que su alergia empeora y se agudizan los síntomas. El comportamiento de algunas patologías durante el embarazo se suele repetir en embarazos posteriores por lo que es importante registrar este tipo de datos en la historia clínica.

Durante la gestación, habrá que buscar la forma óptima de conseguir el bienestar de la madre sin riesgo para el bebé.

El médico debe conocer cuáles son las opciones de manejo haciendo especial énfasis en los tratamientos disponibles y los objetivos de control.

### **FACTORES QUE PUEDEN MEJORAR EL ASMA**

- Broncodilatación mediada por progesterona y/o factor natriurético axial
- Disminución de la histamina plasmática, por aumento de la histaminasa circulante
- Incremento de la respuesta  $\beta$ -adrenérgica, mediado por estrógenos, progesterona y/o glucocorticoides
- Aumento del cortisol libre, con su acción antiinflamatoria
- Estabilización bronquial inducida por prostaglandina I<sub>2</sub>
- Aumento de la vida media o disminución de la unión a proteínas plasmáticas de broncodilatadores endógenos o exógenos
- Broncodilatación mediada prostaglandina E ( en último mes)
- Descenso del feto (en últimas 4 semanas)

### **FACTORES QUE PUEDEN EMPEORAR EL ASMA**

- Respuesta pulmonar refractaria a la acción del cortisol, por unión competitiva a los receptores glucocorticoides de la progesterona, aldosterona o deoxicorticosterona
- Broncoconstricción inducida por prostaglandina F<sub>2</sub> $\alpha$
- Disminución de la capacidad residual funcional (FRC), con cierre precoz de la vía aérea, originando alteración de la V/Q
- Aumento de la permeabilidad vascular pulmonar
- Incremento de la resistencia de vías aéreas superiores por congestión nasal
- Mayor susceptibilidad a infecciones virales y/o bacterianas
- Aumento del reflujo gastro-esofágico
- Aumento del stress
- Elevación del diafragma por expansión del útero (en 2º y 3º trimestre)

**Tabla 1. Cambios fisiológicos durante el embarazo que puede afectar el curso del asma. Modificado de GLUCK, J.C., et al. (2006), «The effect of pregnancy on the course of asthma», Immunol Allergy Clin N Am 26, p. 65.**

## 2. Diagnóstico

Normalmente el diagnóstico de rinitis y/o asma suele ser anterior a la gestación, sin embargo, a veces las mujeres embarazadas refieren síntomas sugestivos en ausencia de historia clínica previa de enfermedad alérgica respiratoria, por lo que es necesario un estudio riguroso.

El diagnóstico de la enfermedad alérgica respiratoria en la mujer embarazada se basará en una historia clínica detallada, determinación de valores sanguíneos de IgE específica a alérgenos y la realización de pruebas funcionales respiratorias.

Las pacientes con rinitis alérgica referirán estornudos en salvas, prurito nasal y rinorrea, presentando en ocasiones molestias oculares asociadas

El asma se sospecha en presencia de los síntomas típicos como sibilancias, opresión en el pecho, tos y dificultad para respirar.

El problema diagnóstico más común que podemos encontrar es la disnea fisiológica del embarazo, que suelen presentar el 60-70 % de las mujeres gestantes en el primer y segundo trimestre, pero no se suele acompañar de tos, sibilancias torácicas, opresión de tórax, ni desde luego obstrucción al flujo aéreo.

La tos puede aparecer por goteo nasal posterior, o reflujo gastroesofágico, y puede inducirnos a un falso diagnóstico de asma.

La espirometría (maniobra de Capacidad vital Forzada) es el mejor método diagnóstico para demostrar cierto grado de obstrucción bronquial reversible, si bien una medición de Pico de Flujo (PEF) no es una mala alternativa. Una prueba funcional respiratoria, demostrando una disminución de FEV<sub>1</sub>, o de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC con un test broncodilatador positivo, nos confirma el diagnóstico de asma en el embarazo. Se ha demostrado que la medición de manera independiente del FEV<sub>1</sub> es el mejor marcador de la función pulmonar. En pacientes gestantes, un FEV<sub>1</sub> < 80% se asocia con un aumento del riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer.

En los pacientes no embarazadas el diagnóstico de asma puede confirmarse por medio de pruebas de provocación con metacolina. Sin embargo, este tipo

de prueba no se recomienda en pacientes embarazadas. Estudios recientes sugieren que una elevación del FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico) probablemente apoye el diagnóstico de asma en pacientes embarazadas <sup>(2)</sup>. Si es normal o no disponemos de un medidor de FeNO, ensayos terapéuticos de 2-4 semanas de corticosteroides inhalados, pueden ser utilizados para confirmar el diagnóstico de asma.

Aunque las pruebas de la piel son más sensibles que las pruebas in vitro para el diagnóstico de la sensibilidad a los alérgenos inhalados, durante el embarazo el estudio alergológico, habría que hacerlo por determinación de IgE específica para una batería de aeroalérgenos relevantes, que incluyan pólenes (olivo, gramíneas, parietaria, artemisa...), ácaros del polvo, alternaria, y epitelios de perro y gato; la realización de test cutáneos siempre ha estado sometida a controversia por la posibilidad de reacciones sistémicas al testar alérgenos potentes, pero realmente hay una total ausencia de datos concretos al respecto, además los extractos disponibles en la actualidad están perfectamente estandarizados y son muy seguros.

## 3. Tratamiento

### 3.1. Rinitis alérgica

El tratamiento de la rinitis alérgica (RA) en la paciente embarazada se ve obstaculizado por el temor a utilizar medicamentos que podrían provocar problemas en el desarrollo del feto. Este dilema es especialmente acentuado cuando la embarazada está en sus primeros meses de embarazo. Sin embargo, la persistencia de síntomas y las molestias que la rinitis alérgica le ocasiona a la paciente nos coloca en una disyuntiva importante: cómo tratar a la enferma sin provocar daños en el niño en gestación.

#### 3.1.1. ¿Qué medicamentos podemos utilizar de forma segura en el embarazo?

En general, la medicación en RA en la embarazada siempre deberá ser administrada cuando los beneficios superen claramente a los riesgos. Para una correcta

prescripción de los medicamentos que solemos utilizar en pacientes alérgicos, debemos basarnos en la clasificación que la FDA ha realizado al respecto (Tabla 2) y los resultados obtenidos de metaanálisis de grandes poblaciones de embarazadas tratadas con estos medicamentos.

<b>A</b>	Los estudios en animales no demostraron teratogenicidad, y en embarazadas en estudios bien controlados tampoco, en consecuencia el beneficio del uso del fármaco, supera los riesgos.
<b>B</b>	Con estudios negativos en animales, no hay estudios hechos en embarazados, o bien hubo teratogenicidad demostrada en animales, pero los estudios hechos en embarazadas fueron negativos, en ambos casos el beneficio de usar el fármaco puede superar los riesgos.
<b>C</b>	Los estudios en animales o son positivos, o no se han hecho, y embarazadas no se han hecho, el beneficio de su uso puede superar los riesgos.
<b>D</b>	Con estudios positivos o negativos en animales, hubo estudios o casos comunicados positivos en embarazadas, y el beneficio del fármaco puede superar los riesgos
<b>X</b>	Con estudios positivos o negativos en animales, hubo estudios o casos comunicados de teratogenicidad, pero se considera que el uso del fármaco no supera los riesgos, y en consecuencia está contraindicado su uso.

**Tabla 2. Clasificación de la FDA para establecer el riesgo del uso de un fármaco en el embarazo**

La tabla 3 recoge los datos de seguridad que existen sobre los medicamentos comúnmente usados para el tratamiento de la rinitis durante el embarazo <sup>(3)</sup>

<b>Clase de medicamento</b>	<b>Clasificación FDA</b>	<b>Efecto adverso en el embarazo</b>
<b>Antihistamínicos orales</b>	<i>Azelastina/C</i>	<i>No hay datos en humanos, estudios en animales muestran aumento de teratogenicidad, anomalías esqueléticas, y muerte fetal a dosis altas.</i>
	<i>Cetirizina/B Clorfeniramina Dexclorfeniramina/B</i>	<i>No se ha demostrado aumento de malformaciones congénitas.</i>
	<i>Fexofenadina/C</i>	<i>Este metabolito activo de la terfenadina se ha asociado con aumento de peso relacionado con la dosis en estudios con animales.</i>
	<i>Difenhidramina Hidroxicina</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas. riesgo de síndrome de abstinencia.</i>
	<i>Loratadina/B</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento.</i>
<b>Descongestionantes</b>	<i>Oximeyztolina</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas, posible insuficiencia uteroplacentaria con dosis altas.</i>
	<i>Fenilefrina</i>	<i>Asociada a malformaciones oculares, auditivas, pie varo/quinovaro.</i>
	<i>Fenilpropanamina</i>	<i>Aumento de las malformaciones congénitas. Asociación a gastrosquisis fetal en un estudio de casos y controles.</i>
	<i>Pseudoefedrina</i>	<i>Asociación con gastrosquisis, microsomía hemifacial y atresia del intestino delgado en algunos estudios de casos y controles.</i>
<b>Antihistamínicos intranasales</b>	<i>Azelastina</i>	<i>No hay estudios controlados.</i>
	<i>Olopatadina</i>	<i>No hay estudios suficientes. Estudios en animales no presentan riesgo de teratogenicidad.</i>
<b>Corticoides intranasales</b>	<i>Budesonide/B Fluticasone/C. Triamcinolone/C Mometasone/C</i>	<i>Datos sustanciales tranquilizadores para el uso de Corticoides inhalados. Riesgo de aumento de malformaciones con dosis altas. La mayoría de los estudios son realizados con budesonida.</i>

Tabla 3. Seguridad de los medicamentos comúnmente usados para el tratamiento de la rinitis durante el embarazo (Adaptada de referencia 2)

### 3.1.1.1. Antihistamínicos

Los antihistamínicos son menos eficaces que los corticoides intranasales para el tratamiento de la rinitis alérgica, en particular para el alivio de la congestión nasal y goteo posnasal. La mayoría de las mujeres embarazadas que requieren antihistamínicos para la rinitis alérgica se tratan mejor con un antihistamínico de segunda generación, ya que estos fármacos son menos sedantes y tienen menos efectos secundarios que los de primera generación. Entre los antihistamínicos de segunda generación, loratadina y cetirizina (La FDA los ha clasificado en la clase B) pueden ser considerados los de elección en el embarazo, aunque la recomendación es que idealmente deberían ser utilizados después del primer trimestre del embarazo <sup>(4)</sup>.

La Clorfeniramina se ha recomendado como el antihistamínico de primera generación de elección durante el embarazo <sup>(3)</sup>, de hecho la FDA ha autorizado su uso.

Otros antihistamínicos de uso tópico, como azelastina y levocabastina, no están clasificados por FDA pero al aplicarse tópicamente no debieran tener mayores problemas al ser utilizados en el embarazo.

### 3.1.1.2. Corticoides intranasales

Los corticoides intranasales han sido catalogados en clase C de la FDA, salvo budesonida y la beclometasona que han sido incluidas en la clase B. Por ello la recomendación es utilizar, budesonida y beclometasona, que pueden ser utilizadas sin inconvenientes desde temprana edad del embarazo.

Budesonida está respaldada especialmente por un metaanálisis que permite utilizarla sin riesgo en las primeras etapas del embarazo <sup>(5)</sup>.

En relación a beclometasona, Schatz y col en un estudio <sup>(6)</sup> concluyen que la inhalación de dipropionato de beclometasona durante el primer trimestre del embarazo, no presenta ninguna relación con malformaciones congénitas.

### 3.1.1.3. Descongestionantes

Los descongestionantes intranasales habituales tales como la oximetazolina han sido clasificados en clase C, pero en estudios al respecto no han sido relacionados con malformaciones congénitas <sup>(7)</sup>. Se pueden utilizar por un corto periodo de tiempo (por ejemplo,  $\leq 3$  días) para el alivio temporal de la congestión nasal severa. Sin embargo, las pacientes deben ser advertidas acerca de la dependencia con el uso prolongado de descongestionantes nasales.

Los descongestionantes orales (fenilefrina y la pseudoefedina) han sido catalogadas por la FDA en clase C, de modo que el riesgo en el feto al utilizar este medicamento no puede ser descartado. Es mejor evitarlos por completo durante el primer trimestre debido a un posible aumento del riesgo de un defecto de nacimiento raro, gastrosquisis <sup>(8)</sup>. La pseudoefedrina es el descongestionante oral de elección en el segundo y tercer trimestres en mujeres sin hipertensión <sup>(9)</sup>. La recomendación es utilizarlos cuando sea absolutamente necesario y a dosis mínima.

### 3.1.1.4. Inmunoterapia

No está clasificada por la FDA.

El Grupo del Proyecto Colaboración Perinatal no detecta un riesgo aumentado de malformaciones congénitas con el uso de la desensibilización alérgica durante el embarazo <sup>(10)</sup>.

Se acepta que la inmunoterapia no debería ser iniciada durante el embarazo pero puede ser mantenida durante éste si ha venido proporcionando beneficios para la paciente.

### 3.1.2. Estrategia de tratamiento de la rinitis alérgica en la mujer embarazada

Como siempre, lo primordial en el tratamiento de la RA en la embarazada es evitar el alérgeno.

La irrigación salina puede resultar una opción útil para las mujeres que sufren rinitis alérgica. Un estudio informó que el lavado nasal con solución salina hipertónica reduce significativamente la necesidad diaria de antihistamínicos y que parece ser una opción segura y efectiva <sup>(11)</sup>.

El embarazo no es una contraindicación para la continuación de inmunoterapia <sup>(12)</sup>

En caso de precisar tratamiento, como primera opción se recomienda la utilización de antihistamínicos/corticoides de forma tópica nasal; de primera elección azelastina y budesonida o el uso de antihistamínicos de primera generación (clorfenamina).

Como segunda línea de tratamiento, si fuera necesario también se pueden utilizar antihistamínicos de segunda generación como la (loratadina, cetirizina), ambos después del primer trimestre del embarazo, así como descongestionantes (oxymetazolina) u otros corticoides nasales (fluticasona, mometasona, triamcinolona), si es que se venían utilizando, y siempre a dosis mínima.

Es preciso puntualizar que toda prescripción debería basarse en la ecuación coste-beneficio y realizarse con el consentimiento Informado de la paciente y con la anotación exacta en la historia clínica tanto los medicamentos utilizados, tiempo a ser utilizados y la dosis prescrita <sup>(13)</sup>.

### **3.2. Asma bronquial**

Las medidas generales del tratamiento del asma durante el embarazo no difieren de las recomendadas a cualquier paciente con asma.

La finalidad del tratamiento es garantizar una actividad normal sin limitaciones, minimizar los síntomas, evitar exacerbaciones, conservar una función pulmonar normal y por último, que los efectos adversos de la medicación empleada sean mínimos. Es responsabilidad del médico el conseguir un tratamiento óptimo para mantener el control del asma mejorando la calidad de vida de la mujer embarazada así como conseguir una maduración fetal normal <sup>(14)</sup>

Los pilares básicos en los que se fundamenta el manejo y tratamiento del asma durante el embarazo son:

### 3.2.1. Evitación de factores desencadenantes

Es importante identificar, controlar y evitar factores que contribuyen a aumentar la gravedad del asma, ya que repercuten en una menor necesidad de medicación. Como en cualquier paciente con asma se debe iniciar el tratamiento con medidas ambientales que reduzcan al mínimo posible las exposiciones a agentes irritantes y/o alérgenos perjudiciales, incidiendo especialmente en la necesidad de evitar el tabaquismo, tanto el activo como el pasivo <sup>(14)</sup>

Se deben instaurar las medidas de prevención adecuadas en el grupo de gestantes asmáticas cuya enfermedad se exacerba con AINE, así como detectar y tratar las posibles causas de empeoramiento del asma, preferentemente las infecciones respiratorias y la patología nasosinusal

### 3.2.2. Educación de la paciente

La paciente debe comprender que el déficit de tratamiento y la falta de control de la enfermedad constituyen las principales causas de la morbilidad materno-fetal.

Por ello, es importante establecer un plan de acción individualizado, que incluya:

- a) Reconocimiento de los síntomas iniciales de una exacerbación y tratamiento lo más precozmente posible
- b) Adhesión al tratamiento
- c) Conocimiento de las técnicas inhalatorias
- d) Evitación de los factores desencadenantes

### 3.2.3. Tratamiento farmacológico

Los fármacos utilizados para el tratamiento del asma en general son seguros durante el embarazo. Hasta la fecha, ninguno de ellos cumple los requisitos de la categoría A de la clasificación de la FDA (Tabla 2). Afortunadamente, la mayor parte de los fármacos empleados en el asma son de uso apropiado en la gestación, clasificándose en las categorías B o C y prefiriéndose siempre la vía inhalada a la parenteral por su menor probabilidad de traspasar la barrera placentaria. Además se ha demostrado que las ventajas de tratar el asma durante el embarazo superan a los inconvenientes potenciales del uso de la medicación <sup>(15)</sup>

#### 3.2.3.1. $\beta_2$ – Agonistas de acción corta

La mayoría de los estudios realizados muestran un alto perfil de seguridad de los agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de acción corta (SABA) durante el embarazo; siendo el salbutamol el de primera elección durante el embarazo al existir un número mayor de publicaciones que avalan su seguridad <sup>(16)</sup>, otros agentes como terbutalina, también podrían usarse <sup>(17)</sup>.

#### 3.2.3.2. Anticolinérgicos

Hoy en día, el bromuro de ipratropio se considera seguro en el embarazo. Está indicado en exacerbaciones asmáticas asociado a salbutamol y en aquellos pacientes no hayan presentado mejoría clínica con agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de larga duración (LABA) <sup>(18)</sup>

#### 3.2.3.3. Glucocorticoides inhalados (GCI)

Se consideran de primera línea para el asma persistente en el embarazo, previniendo el número de exacerbaciones <sup>(19,20, 21)</sup>.

Aunque no se disponga de datos suficientes con los más recientes como propionato de fluticasona, con beclometasona y budesonida existen múltiples estudios que confirman su eficacia y seguridad <sup>(6)</sup>.

Un metaanálisis reciente investigó la relación del uso de GCI con determinados efectos adversos, tales como prematuridad, bajo peso, malformaciones congénitas, estableciéndose que no existe riesgo aumentado de aparición de ninguno de éstos con el uso de glucocorticoides inhalados.

Por tanto, si una mujer está utilizando previo al embarazo otros glucocorticoides inhalados con buen control de su asma, no parece razonable modificar el mismo <sup>(17)</sup>, aunque de entrada, dado que existe una mayor experiencia en su utilización, la budesonida se considera de elección en el embarazo <sup>(17)</sup>.

#### **3.2.3.4. $\beta_2$ – Agonistas de larga duración (LABAS)**

Respecto al empleo de agonistas  $\beta_2$ - adrenérgicos de larga duración (LABA), aunque la experiencia clínica con ellos es menor, tienen características farmacológicas y toxicológicas similares a los de acción corta, considerando por tanto, un perfil de seguridad similar. Es importante recordar su uso en combinación con GCI y nunca en monoterapia.

Cuando el asma no es controlada con dosis medias de glucocorticoides inhalados, todas las guías publicadas hasta la fecha coinciden en recomendar Salmeterol como LABA de elección durante el embarazo, dada su mayor experiencia clínica <sup>(9)</sup>.

#### **3.2.3.5. Glucocorticoides orales**

Su uso durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de paladar hendido en recién nacidos y con un aumento en la incidencia de preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Las recomendaciones actuales avalan, no obstante su uso, en los episodios de exacerbación asmática grave durante el embarazo <sup>(22)</sup>. Si bien, es difícil diferenciar, según los datos disponibles, si los efectos adversos son debidos directamente al empleo de estos fármacos o secundarios a la acción de un asma grave mal controlado. Por todo esto, se debe valorar riesgo-beneficio en el empleo de los glucocorticoides

sistémicos e individualizar cada caso, teniendo en cuenta que un asma grave pobremente tratado, puede provocar mortalidad materna y/o fetal.

La prednisona sigue siendo el corticoide oral de elección.

### **3.2.3.6. Cromoglicato disódico**

Es un estabilizador de la membrana mastocitaria, pero no constituye un tratamiento de primera línea en el asma. Puede ser una alternativa a los GCI en asma leve persistente que no respondan a otra medicación de mayor seguridad.

### **3.2.3.7. Teofilinas**

El tratamiento con dosis bajas de teofilina (concentración sérica de 5-12 mcg/mL) durante toda la gestación en embarazadas con asma persistente, no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas o con la presencia de complicaciones perinatales, por lo que se consideran fármacos seguros durante el embarazo. No obstante, especialmente en el tercer trimestre, se produce un descenso de aclaramiento de estas sustancias, siendo necesaria una estricta monitorización de sus niveles plasmáticos.

### **3.2.3.8. Antileucotrienos**

Existen pocos datos concluyentes acerca la utilización de montelukast y zafirlukast durante el embarazo. Recientemente montelukast ha demostrado ser un fármaco seguro, pero se recomienda su uso en gestantes con asma de difícil control en los que éste haya demostrado utilidad previamente.

### **3.2.3.9. Omalizumab**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE que disminuye de forma significativa el número de crisis asmáticas y la necesidad de utilización de corticoides en pacientes con asma grave. Presenta categoría B,

no observándose efectos teratogénicos con su uso en animales. Podría considerarse, en casos muy seleccionados de embarazadas asmáticas.

### 3.2.3.10. Inmunoterapia

Al igual que en la rinitis alérgica, se recomienda la continuación de la misma en embarazadas asmáticas en las que dicho tratamiento esté resultando clínicamente eficaz, pero nunca iniciarla durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas.

### 3.2.4. Estrategia de tratamiento en la mujer embarazada con asma

El tratamiento farmacológico en el asma se debe sustentar en la administración del mínimo necesario, teniendo siempre en cuenta que es preferible mantener durante la gestación un tratamiento antiasmático continuado que correr el riesgo de situaciones de hipoxia que comprometan la seguridad materno-fetal.

Las guías actuales recomiendan un tratamiento general escalonado en función de la gravedad (Tablas 4 y 5), para alcanzar y mantener el control del asma (Tabla 6) La disminución de las dosis se debe realizar lo más cuidadosamente posible, por el riesgo de una exacerbación de los síntomas. Los últimos estudios sugieren que sería más prudente posponer la reducción del tratamiento que mantiene el asma controlada hasta después del parto. Sólo en pacientes en el escalón 5 ó 6, podría considerarse una disminución del tratamiento si existe constancia, por su evolución, que va a ser bien tolerada sin perder el control del asma <sup>(23)</sup>

### 3.2.5. Valoración y seguimiento del asma en el embarazo

El seguimiento deberá ser mensual, realizándose en las consecutivas visitas una espirometría para objetivar las posibles variaciones de la función pulmonar, anamnesis detallada (frecuencia de los síntomas, presencia de asma nocturno, interferencia en actividades, exacerbaciones y necesidad de medicación) y exploración física, con especial atención en la auscultación pulmonar <sup>(14)</sup>. Mayor control se debe realizar durante el segundo trimestre de embarazo, ya que es el periodo

	<b>INTERMITENTE</b>	<b>PERSISTENTE LEVE</b>	<b>PERSISTENTE MODERADA</b>	<b>PERSISTENTE GRAVE</b>
<b>Síntomas diurnos</b>	≤2 días / semana	> 2 días/ semana (no diario)	Síntomas a diario	Síntomas continuos
<b>Síntomas nocturnos</b>	≤2 veces/mes	>2 veces/mes	>1 vez/semana	≥4 veces/ semana
<b>Limitación de la actividad diaria</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar (FEV1 o PEF) % teórico</b>	>80%	>80%	>60% - <80%	≤60%

**Tabla 4. Clasificación de la gravedad del asma en pacientes embarazadas (Modificado de ACOG practice bulletin (2008), «Asthma in pregnancy», Obstet Gynecol 111, p. 458)**

que conlleva mayor riesgo de desarrollar una descompensación grave del asma, mientras que la mayor parte de las gestantes mejoran su sintomatología en el último mes. En el asma mal controlada, las pacientes deben ser revisadas incluso cada 1 ó 2 semanas hasta alcanzar el control de su asma <sup>(23)</sup>.

Se ha observado que las gestantes con un FEV<sub>1</sub> < 80% tiene un riesgo mayor de morbilidad asmática y complicaciones durante el embarazo. La determinación domiciliaria del PEF puede ser una valiosa herramienta en los casos de asma moderada o grave <sup>(14)</sup>.

Dado que el asma se asocia a un retraso en el crecimiento uterino, así como a parto pretérmino, los obstetras deben estar siempre implicados en el cuidado de las gestantes embarazadas y obtener información durante las visitas prenatales.

Escalón	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
1	Ninguno	-
2	Corticoides inhalados a dosis bajas	Antileucotrieno, teofilinas
3	Corticoides inhalados a dosis medias	Corticoides inhalados a dosis bajas+ Agonista b2 adrenérgico de acción larga, Antileucotrieno o teofilina
4	Corticoides inhalados a dosis medias+ Agonista b2 adrenérgico de acción larga	Corticoides inhalados a dosis medias+ antileucotrieno o teofilinas
5	Corticoides inhalados a dosis altas+ Agonista b2 adrenérgico de acción larga	Omalizumab*
6	Corticoides inhalados a dosis altas+ Agonista b2 adrenérgico de acción larga+ prednisona oral	Omalizumab*

\*En pacientes con asma alérgica (categoría B de la FDA)

**Tabla 5. Escalones en el tratamiento del asma durante el embarazo (modificado de SCHATZ M., DOMBROWSKI M. (2009). N Engl J Med 360, pp.1862-9).**

	<b>Bien controlada</b>	<b>No bien controlada</b>	<b>Pobre control</b>
<b>Frecuencia de síntomas</b>	< 2 días/semana	>2 días /semana	diarios
<b>Frecuencia de síntomas nocturnos</b>	<2 veces/mes	1-2/semana	>4/semana
<b>Interferencia actividad normal</b>	ninguna	alguna	mucha
<b>Uso de SABA</b>	< 2 días /semana	>2 días /semana	varias veces diarias
<b>FEV1 o PF %</b>	>80	60-80	<60
<b>Exacerbaciones que requieren uso CS sistémicos</b>	0-1 en los últimos 12 meses	≥ 2 en los últimos 12 meses	≥ 2 en los últimos 12 meses

**Tabla 6. Control del Asma en la mujer embarazada (Fuente: NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program))**

## 4. Bibliografía

- 1) GLUCK, J.C., et al. (2006), «The effect of pregnancy on the course of asthma», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 63-80
- 2) TAMASI L., et al. «A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. *J Asthma*. 2006;43<sup>(1)</sup>:81-6
- 3) SCHATZ , M., ZEIGER R.S., FALKOFF R., CHAMBERS C., MACY E., MELLON M.H. (2014). «Asthma and allergic diseases during pregnancy», In: Adkinson, NF, Yunginger, JW, Busse, WW, et al (Eds), *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 8th edition, Mosby, St. Louis, MO, pp..951-69.
- 4) SCHATZ M., PETTITI D. (1997) «Antihistamines and pregnancy», *Ann Allergy* 78, pp.157-9.
- 5) KALLEN B., RYDSTROEM H., ABERG A. (1999). «Congenital malformation after the use of inhaled budesonide in early pregnancy», *Obstet Gynecol* 93, pp. 392-5.
- 6) BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ (editors). (1998). «Drugs in pregnancy and lactation», Baltimore (MD): Williams and Wilkins,
- 7) RAYBURN W., et al. (1990). «Uterine and fetal doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant», *Obstet Gynecol* 76<sup>(2)</sup>, pp.180-182.
- 8) LIN S., et al. (2008). «Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis», *Am J Epidemiol*, pp.168:73-9.
- 9) National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group, National Heart, Lung and Blood Institute, NAEPP expert panel report (2005), «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 34-46
- 10) SHAIKH W.A. (1993). «A retrospective study on the safety immunotherapy in pregnancy», *Clin Exp Allergy* 23, pp. 857-60.

- 11) GARAVELLO W., et al. (2010). «Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study», In Arch Allergy Immunol 151(2), pp.137-41.
- 12) PIETTE V., DAURES J.P., DEMOLY P. (2006). «Treating allergic rhinitis in pregnancy», Curr Allergy Asthma Resp 6(3), pp. 232-8
- 13) INCAUDO G.A., TAKACH P. (2006). «The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation», Immunol Allergy Clin North Am 26(1), pp.137-54.
- 14) NAMAZY J.A., et al. (2006), «Current guidelines for the management of asthma during pregnancy», Immunol Allergy Clin N Am 26, pp. 93-102
- 15) MURPHY V.E., SCHATZ M. (2014) «Asthma in pregnancy: a hit for two», Eur Respir Rev 23(131), pp. 64-8.
- 16) CHAMBERS, C. (2006), «Safety of asthma and allergy medications in pregnancy», Immunol Allergy Clin N Am 26, pp. 13-28
- 17) DOMBROWSKI, M. P., et al. (2008). «Asthma in pregnancy», ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, Obstetrics and gynecology 111, pp. 457-464.
- 18) LIN, R.Y., et al. (1998). «Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial», Annals of emergency medicine 31.2, pp. 208-213.
- 19) MURPHY V.E., GIBSON P-G. (2011) «Asthma in pregnancy. Clin Chest Med 32(1), pp. 93-110.
- 20) WENDEL P.J., et al. (1996). «Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study», Am J Obstet Gynecol. 175(1), pp. 150-4.
- 21) SCHATZ M., LEIBMAN C. (2005). «Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy», Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol 95(3), pp. 234-8.
- 22) RAM, F. S., et al. (2005). «Physical training for asthma. The Cochrane Library.
- 23) SCHATZ, M. (2009), «Asthma in Pregnancy», N Engl Med 360, pp. 1862-1869



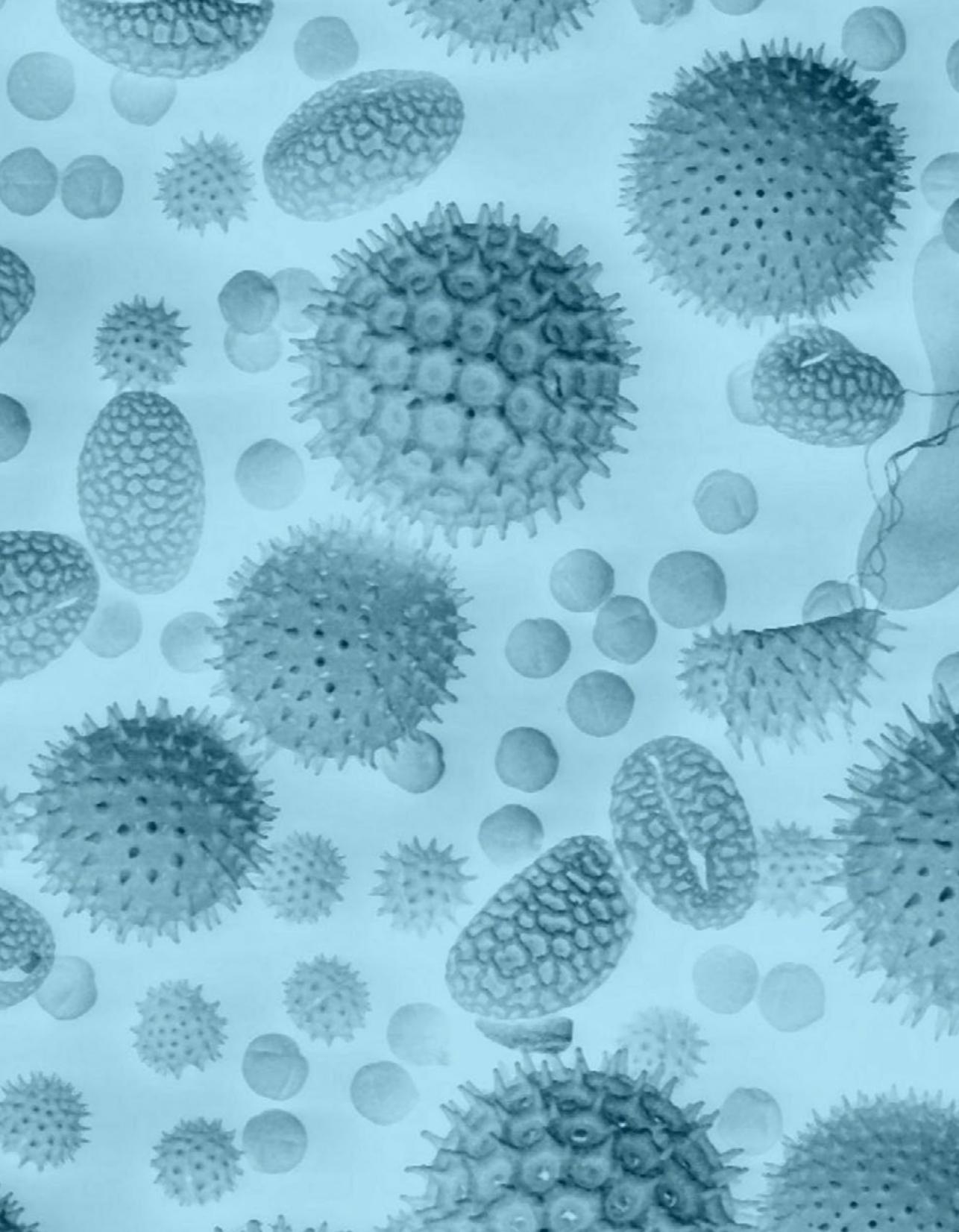


## Capítulo 16

**Asma en la edad pediátrica:  
Recomendaciones de las  
guías de práctica clínica**

**Manuel Alcántara Villar  
Luis Palacios Colom**

Unidad Alergología Complejo Hospitalario de Jaén.



## 1. Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la edad pediátrica y constituye la primera causa de morbilidad infantil por enfermedades crónicas medida por la falta de asistencia a la escuela, las visitas en servicios de urgencias y las hospitalizaciones.

En los niños menores de 3-4 años, la definición de asma es compleja. En estas edades, algunos niños presentan síntomas que son provocados principalmente por infecciones respiratorias y que pueden simular la existencia de asma. Estos episodios cuando son repetitivos se les llama de muy diversas maneras: asma del niño, catarros descendentes, broquiolitis de repetición, hiperreactividad bronquial, sibilantes recurrentes, etc. La mayoría de los niños que tienen estos episodios de forma repetida presentará una mejoría progresiva de su proceso y los síntomas desaparecerán definitivamente entre los 3 y 6 años. En algunos de ellos, pocos, persistirán hasta los 10-11 años y, en general, mejorarán completamente y no presentarán secuelas de su proceso ni mayor tendencia a tener enfermedades respiratorias a lo largo de su vida. Pero también habrá algunos niños menores de 3-4 años con estos episodios repetidos que desarrollarán asma en el futuro. Generalmente, son niños con antecedentes familiares o personales de alergia. Muchos de estos, no todos, pueden presentar una mejoría entre los 3 y 6 años, y recomenzar más adelante con los síntomas más típicos de la enfermedad, casi siempre en relación con alguna alergia.

Estos distintos grupos de pacientes con diferentes características y evolución es lo que se ha dado en llamar fenotipos del asma en los niños pequeños (tabla 1).

Se han desarrollado algunas herramientas para la predicción en la infancia del riesgo futuro de asma, pero pocas han sido validadas. El más conocido es el Índice Predictivo de Asma (tabla 2), desarrollado en los niños del estudio de la cohorte de Tucson. Sin embargo, estos sistemas basados en puntuaciones obtenidas en función de la presencia de determinados factores tienen unos valores predictivos modestos y carecen de la precisión suficiente para hacer pronósticos fiables

### 1. Sibilancias precoces transitorias

- Comienzan antes del primer año y ceden hacia los 3 años.
- IgE y/o pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperrespuesta bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) negativos a los 11 años.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

### 2. Sibilancias persistentes (no atópicas)

- Comienzan generalmente antes del primero año y persisten a los 6 años.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE y pruebas cutáneas negativas, sin rasgos ni antecedentes atópicos.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años.
- Hiperreactividad bronquial que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia.

### 3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

- El primer episodio aparece después del año y predominan en varones.
- IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas, rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.

Tabla 1. Fenotipos clásicos de niños con sibilancias del estudio de Tucson, basados en su evolución a largo plazo (GEMA 4.0)

#### Condición previa

- Lactantes con 3 o más episodios de sibilancias al año durante los primeros 3 años de vida que cumplen un criterio mayor o 2 criterios menores.

#### Criterios mayores

- Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres
- Diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad)

#### Criterios menores

- Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años de edad)
- Sibilancias no asociadas a resfriados
- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4 %

#### Valores predictivos para el diagnóstico de asma en algún momento entre los 6-13 años de edad

- Valor predictivo positivo del 77 %
- Valor predictivo negativo del 68 %

Tabla 2. Índice Predictivo de Asma (GEMA 4.0)

El asma es una enfermedad con una alta variabilidad individual, tanto en severidad como en pronóstico, por lo que es necesario que los médicos encargados de su atención se actualicen y entiendan que esta enfermedad diagnosticada temprana y adecuadamente tratada puede ser generalmente controlada.

La intención de éste capítulo es dar una visión actualizada del manejo del asma en la edad pediátrica, basada en las distintas guías y documentos de consenso que disponemos para la toma de decisiones clínicas en el asma pediátrica (GINA 2014, GEMA 4.0, PAI asma, III consenso internacional asma pediátrica etc.). En primer lugar, analizaremos brevemente como se realiza el diagnóstico de asma en el niño y en una segunda parte, desarrollaremos un plan integral de tratamiento de acuerdo al tipo y grado de severidad en cada uno de los casos.

## 2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico del asma en un niño?

Para diagnosticar el asma, es necesario confirmar la presencia de síntomas recurrentes de obstrucción reversible del flujo de aire y excluir otras condiciones médicas.

### 2.1. Historia Clínica

En el caso del asma, en la mayoría de las ocasiones, basta con la presencia de determinados síntomas y signos muy característicos para sospechar la enfermedad (tos, sibilancias, dificultad para respirar y opresión de pecho), sobre todo si son recurrentes, ya que una característica propia de la enfermedad es su carácter episódico, es decir, que se alternan fases en las que los síntomas se hacen patentes con otras en las que la persona se encuentra totalmente bien. No obstante, es necesario tener en cuenta que también hay algunos pacientes que pueden presentar síntomas de forma persistente.

No existe ningún síntoma que por sí mismo indique definitivamente que se padece asma. La presencia de sibilancias es el más característico de la enfermedad, pero no siempre que un paciente los manifiesta padece asma, puesto que existen otras enfermedades que pueden presentar este mismo síntoma. En los niños

pequeños hay que tener en cuenta que las infecciones respiratorias pueden producir pitos o silbidos en el pecho y dificultad para respirar, sin que ello signifique necesariamente que tienen asma. Sospecharemos asma en aquellos niños que hayan padecido más de tres episodios de bronquitis con pitos o silbidos en el pecho, sobre todo si tienen dermatitis atópica y sus padres padecen asma.

Otro síntoma tan frecuente en la infancia, como es la tos, puede plantear algunas dudas. Es bastante improbable que la tos en un niño, sin antecedentes de problemas respiratorios y sin otros síntomas acompañantes, sea debida al asma. Pero es posible que así sea, sobre todo cuando es seca, de predominio nocturno y asociada al ejercicio físico. El hecho de que los silbidos y otros síntomas acompañantes mejoren con la administración de broncodilatadores, como el salbutamol, apoya el diagnóstico de la enfermedad. Además si la presencia de los síntomas característicos de asma se desencadena por circunstancias tales como el ejercicio, la risa o llanto, la exposición a irritantes ambientales o alérgenos conocidos, aumenta la sospecha de la misma.

## 2.2. Examen físico

Es útil para confirmar la presencia de sibilancias durante los periodos sintomáticos. Los signos de otras enfermedades atópicas (alérgicas) dan sustento al diagnóstico.

## 2.3. Evaluación de la función pulmonar

El estudio de la función pulmonar mediante diversas técnicas, resulta necesario para confirmar el diagnóstico y para el seguimiento del paciente.

La prueba de función pulmonar más utilizada y accesible es la espirometría forzada. Todo paciente con asma, que sea capaz (5 a 7 años en adelante), debe realizar una espirometría al menos una vez al año, aunque en el niño la utilidad de las pruebas de función respiratoria para el diagnóstico del asma es menor que en el adulto, ya que la mayoría de los niños con asma, incluso en las formas moderadas o graves, tienen un FEV1 dentro de los valores de referencia.

Cuando no se dispone de un espirómetro, se puede utilizar otro dispositivo que permite determinar lo que se denomina el flujo espiratorio máximo (FEM). Se llama medidor de pico de flujo. Es un aparato más básico, sencillo, que aporta información mucho más limitada y difícil de interpretar. Además hay una diferencia significativa entre las mediciones realizadas con diferentes aparatos e, incluso, con un mismo aparato a lo largo del tiempo, por lo que su fiabilidad es menor.

Se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12 %, aunque es posible que un incremento del 8 % sobre el valor basal pueda definir mejor la respuesta broncodilatadora en niños, o del 9 % en relación al teórico.

Cuando hay dudas diagnósticas, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio son de especial interés en el niño, ésta última por ser relativamente sencilla de realizar, reproducible y con una especificidad alta para el diagnóstico de asma, aunque con una sensibilidad baja.

En preescolares con la metodología adecuada es posible hacer espirometrías forzadas fiables en niños a partir de 3 o más años. Es imprescindible utilizar la metodología y los valores de referencia adecuados y no extrapolar los valores del niño mayor.

Otras pruebas que pueden ser útiles en el manejo del niño preescolar con asma son la oscilometría forzada de impulsos (IOS), la medida de las resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo volumen a volumen corriente o la medida de resistencias por pletismografía. Cualquiera de las técnicas ha de ajustarse a la normativa ATS/ERS sobre función pulmonar en el niño preescolar. En el niño menor de 2 años, la técnica más utilizada es la compresión rápida toracoabdominal.

Para poder realizar pruebas de función pulmonar fiables en niños, y sobre todo en menores de 5-6 años, es imprescindible contar con personal de enfermería especialmente formado en las técnicas de función pulmonar infantil y laboratorios acondicionados para los niños.

## 2.4. Evaluación de la atopia

El papel de la atopia debe ser valorado ya que constituye el principal factor de riesgo de asma persistente. Resulta fundamental evaluar la atopia personal o de los padres y determinar la sensibilización a alérgenos alimentarios y a aeroalérgenos en el niño.

En escolares y adolescentes es suficiente la investigación de sensibilización a aeroalérgenos y no es necesaria la valoración de sensibilización a alimentos, salvo que presenten una historia clínica compatible. Más del 80% de los adolescentes con asma presentan síntomas desencadenados por aeroalérgenos, siendo los más importantes los ácaros del polvo doméstico, los pólenes y los epitelios de animales y hongos, si bien cada entorno geográfico tiene su propio mapa de alérgenos prevalentes.

En edades precoces el único marcador biológico de atopia puede ser la sensibilización a alimentos (sobre todo huevo y leche), por lo que antes de los 3 años de vida, no solo debe evaluarse la sensibilización a aeroalérgenos en la valoración de un asma bronquial. La sensibilización al huevo a la edad de un año es un marcador de sensibilización a aeroalérgenos a los 3 años. La sensibilización a un aeroalérgeno relevante en niños de 1-4 años aumenta en 2-3 veces la probabilidad de asma a los 6 años. Las pruebas cutáneas mediante prick pueden realizarse a cualquier edad.

## 2.5. Evaluación de la inflamación en la vía aérea

Al ser el asma una enfermedad inflamatoria, se han utilizado diferentes métodos para valorar la existencia de dicha inflamación, niveles de determinadas células, como son los eosinófilos, en sangre o en moco nasal, estudio de los componentes del aire condensado o del esputo inducido, o bien estudio de muestras obtenidas mediante broncoscopia.

Actualmente es posible estudiar la inflamación en el asma mediante un método sencillo no invasivo (figura 1): un dispositivo que recoge y analiza el aire que el niño exhala (expulsa), midiendo la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).

Se dispone de dos tipos de aparatos: uno portátil, de fácil uso en cualquier consulta médica donde se asiste a niños con asma, y otro más sofisticado, reservado a algunos centros hospitalarios.

Cuando los niveles de la FeNO son altos, significa que existe un tipo determinado de inflamación, lo que puede ayudar al diagnóstico de asma.



**Figura 1. Medidor de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).**

La determinación de la FeNO también resulta útil para comprobar si el tratamiento indicado está siendo útil (disminuirán los niveles) o se está produciendo un mal control de la enfermedad, lo que significa que hay un riesgo elevado de que ocurra una crisis.

Estudios poblacionales han establecido puntos de corte bastante similares a los propuestos por la ATS: alto > 35 ppb en menores de 12 años (> 50 ppb en mayores); bajo < 20 ppb en menores de 12 años (25 ppb en mayores); rangos intermedios 25-35 en menores de 12 años (25-50 ppb en mayores).

## 2.6. Diagnósticos diferenciales

Los síntomas de asma pueden estar presentes en diferentes enfermedades, la mayoría infrecuentes (Tabla 3). El diagnóstico diferencial de estas enfermedades nunca debe dejar de ser considerado, particularmente en casos atípicos o que no responden adecuadamente al tratamiento.

<b>Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Displasia broncopulmonar</li><li>- Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomatosis laríngea, quistes y tumores)</li><li>- Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial y fístula traqueoesofágica)</li><li>- Anillos vasculares o membranas laríngeas</li></ul>
<b>Lactantes mayores (3-12 meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Croup</li><li>- Reflujo gastroesofágico/aspiración</li><li>- Fibrosis quística</li><li>- Anomalías cardíacas</li></ul>
<b>Niños mayores de 12 meses</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Aspiración de cuerpo extraño</li><li>- Discinesia ciliar primaria</li><li>- Bronquiolitis obliterante</li><li>- Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas</li><li>- Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)</li></ul>

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial de sibilancias en el niño**

## 2.7. Consideraciones especiales

### 2.7.1. Diagnóstico de asma en lactantes

El diagnóstico de asma en niños menores de 2-3 años es difícil debido a la falta de pruebas objetivas, a la frecuente subóptima respuesta terapéutica y a su variable historia natural. Hacer el diagnóstico a esta edad, en el mejor de los casos, resulta provisional.

### 2.7.2. Prueba terapéutica

En casos en los que no sea posible llegar a un diagnóstico con certeza, en particular en niños de edad preescolar, se sugiere una prueba terapéutica corta (por ejemplo, 1- 3 meses) con corticoides inhalados. Una mejoría durante el tratamiento y el deterioro clínico posterior al discontinuarlo dan sustento al diagnóstico de asma. Sin embargo, una respuesta negativa o insatisfactoria no excluye el diagnóstico.

## 3. El tratamiento del asma en la edad pediátrica

Al igual que ocurre en otros grupos de edad, los objetivos del manejo del asma en los niños son los siguientes:

- Alcanzar un buen control de los síntomas y mantener los niveles de actividad normales.
- Reducir al mínimo el riesgo futuro; es decir, reducir el riesgo de exacerbaciones, mantener la función pulmonar y el desarrollo de los pulmones lo más próximos posibles a lo normal, y reducir al mínimo los efectos secundarios de la medicación.

El mantenimiento de unos niveles de actividad normales es especialmente importante en los niños pequeños ya que el juego es importante para su desarrollo social y físico normal. Es importante averiguar también los objetivos del padre/cuidador, ya que pueden diferir de los objetivos médicos convencionales.

Los objetivos del manejo del asma se alcanzan mediante la colaboración entre el padre/cuidador y el equipo de profesionales de la salud, con un ciclo de evaluar, ajustar y examinar (Figura 2)

- Evaluar (diagnóstico, control de los síntomas, factores de riesgo, técnica de uso del inhalador, adherencia, preferencia de los padres)
- Ajustar el tratamiento (medicaciones, estrategias no farmacológicas y tratamiento de los factores de riesgo modificables)
- Examinar la respuesta incluida la efectividad y los efectos secundarios de la medicación.

Esto se lleva a cabo en combinación con:

- Educación sanitaria de padres/cuidadores, y del niño (según cuál sea la edad)
- Enseñanza de la capacidad de uso efectivo de los dispositivos inhaladores y fomento de una buena adherencia
- Vigilancia de los síntomas por parte del padre/cuidador
- Un plan de acción escrito para el asma

### 3.1. Educación

La educación es un elemento fundamental en el tratamiento del paciente con asma.

Ésta debe considerarse como un proceso continuo y progresivo, que debe repetirse en cada consulta. Debe incluir información referente al carácter crónico de la enfermedad, a la necesidad de tratamiento por tiempo prolongado, a los tipos de medicamentos y a la técnica apropiada de uso de los dispositivos de inhalación.

Se recomienda el uso de un plan escrito personalizado de tratamiento que incluya la dosis y la frecuencia de los medicamentos de uso diario o necesario para su control, e instrucciones específicas para la identificación temprana y el tratamiento de las exacerbaciones o la pérdida de control.

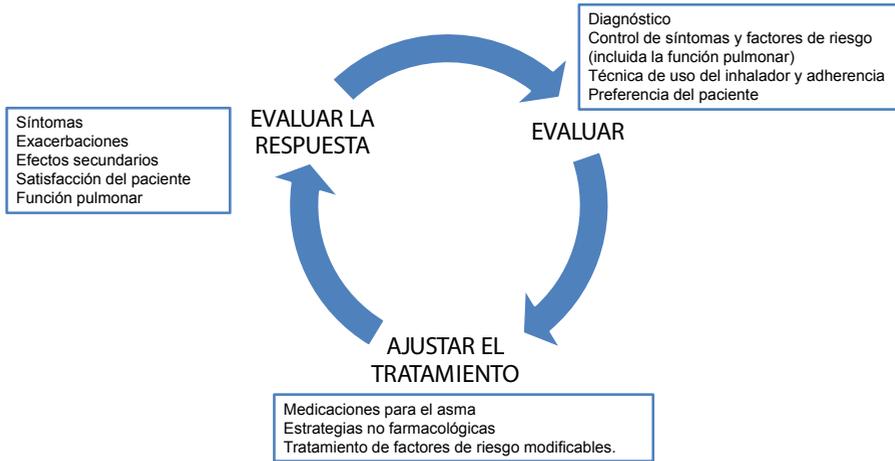


Figura 2. Manejo del asma basado en el ciclo de control (Fuente GINA 2014)

Los programas educativos realizados en las escuelas pueden tener acceso a un mayor número de personas y mayor aceptación por los pacientes asmáticos. Si se produjeran hospitalizaciones, se podría aprovechar este tiempo para ofrecer cursos educativos a pacientes y sus familiares. Los métodos educativos con sistemas audiovisuales e internet son útiles, especialmente en adolescentes.

### 3.2. Evitar factores desencadenantes

El identificar y evitar desencadenantes no específicos (por ejemplo, humo de cigarro) y específicos (por ejemplo, alérgenos) para cada paciente, puede ser beneficioso.

No se debe fumar ni en el hogar ni en el entorno del niño con asma. Se ha demostrado que el tabaco aumenta el riesgo de persistencia del asma y empeora los síntomas.

El ejercicio físico, recomendable en cualquier niño, solo es posible cuando el asma esté bien controlada, y es conveniente que el profesor de educación física tenga conocimiento del diagnóstico de asma en el niño.

Siempre que sea posible se establecerá un plan de control ambiental que evite la exposición a los aeroalérgenos responsables. Sin embargo, existen muy pocas evidencias sobre la eficacia de una medida aislada para la reducción de síntomas.

### **3.3. Fármacos para el tratamiento del asma en el niño**

Existen dos grupos generales de medicamentos que ayudan a controlar el asma: 1) los medicamentos de acción rápida (broncodilatadores de acción corta) que se usan para detener las crisis o aliviar los síntomas, y 2) medicamentos preventivos de largo plazo (en especial los agentes antiinflamatorios) que previenen el inicio de los síntomas y las crisis agudas.

Es preferible el uso de medicamentos inhalados cuando sea posible, debido a que el medicamento es liberado directamente en las vías respiratorias produciendo un efecto terapéutico potente y pocos efectos sistémicos adversos.

Es conveniente seleccionar los dispositivos de inhalación más adecuados para cada paciente:

- Los niños menores de 2 años deben usar un nebulizador ó un inhalador presurizado con una cámara espaciadora con mascarilla.
- Niños de 2 a 5 años de edad deberán de usar un inhalador presurizado con un espaciador o un nebulizador.
- Para los pacientes que usan espaciador, el espaciador deberá de ajustar adecuadamente al inhalador presurizado. El tamaño del espaciador deberá de incrementarse según el niño crezca e incremente su tamaño pulmonar.
- Los pacientes a cualquier edad más allá de los 5 años que tengan dificultad utilizando un inhalador deberá de usarlo con un espaciador, o usar un inhalador de polvo seco. Hay que tener en cuenta que los inhaladores de polvo seco requieren de un mayor esfuerzo inspiratorio que puede ser difícil de conseguir durante los ataques agudos y por niños menores de 5 años.

- Los pacientes que estén sufriendo de un ataque moderado o grave deben de usar un inhalador presurizado con un espaciador adecuado o, bien, un nebulizador.
- Hay que enseñar a los pacientes (y a sus familiares) cómo utilizar los dispositivos para inhalación. Cada uno de los diferentes tipos de inhaladores requiere de una técnica de inhalación diferente.

### **3.3.1. Beta-2 agonistas de acción corta: Salbutamol y terbutalina**

Su mecanismo de acción es broncodilatador y son el tratamiento de elección para el alivio rápido de los síntomas o el tratamiento inicial de las exacerbaciones de asma.

### **3.3.2. Los anticolinérgicos: el bromuro de ipatropio**

Puede proveer de un efecto aditivo a los efectos broncodilatadores de los beta-2 agonistas, pero comienzan a actuar más lentamente. Puede ser una alternativa para pacientes con intolerancia a beta-2 agonistas.

### **3.3.3. Los glucocorticoides inhalados (GCI)**

En niños mayores de 3 años la eficacia de los GCI está suficientemente contrastada, con mejoría en los parámetros clínicos, funcionales y de inflamación bronquial, con una mejor calidad de vida, reducción del riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones, por lo que constituye la primera línea de tratamiento.

Los lactantes y preescolares tratados con GCI presentan menos episodios de asma/sibilancias frente a placebo, obteniendo una mejor respuesta al tratamiento aquellos con factores de riesgo para desarrollar un asma persistente (Índice Predictivo de Asma [IPA]), siendo limitada la respuesta en las sibilancias episódicas inducidas por virus. Se recomienda realizar un ensayo terapéutico y valorar la respuesta.

El tratamiento intermitente con dosis altas de GCI utilizado de forma precoz al inicio de los síntomas en lactantes y preescolares con sibilancias episódicas moderadas-graves y con factores de riesgo (IPA +) ha demostrado eficacia al reducir la gravedad y duración de las exacerbaciones.

Los GCI a las dosis habituales son fármacos seguros para el tratamiento del asma en niños, si bien la talla final de los niños tratados con GCI durante un periodo prolongado es menor, siendo este efecto dosis-dependiente.

### **3.3.4. Los antileucotrienos (ARLT): montelukast**

Su eficacia está demostrada en el control del asma infantil, y aunque su capacidad antiinflamatoria y eficacia en estudios clínicos es menor que la de los GCI, la efectividad mejora en ensayos en la vida real debido a su buen perfil de cumplimiento terapéutico.

En niños atópicos menores de 3 años con sibilancias recurrentes se ha demostrado eficaz en reducir el número de episodios, mejorar la función pulmonar y disminuir el óxido nítrico exhalado.

Su asociación con los GCI permite no incrementar la dosis de estos y mejorar el control de los síntomas. Además, los ARLT podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus en niños con asma intermitente.

Montelukast, en monoterapia o en combinación con GCI, es más eficaz que la administración del GCI solo o con agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga (LABA), para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio en niños de 6 a 18 años.

### **3.3.5. Asociación de Beta-2 agonistas de acción larga (LABA) y GCI**

Su utilización está autorizada por encima de los 4 años de edad. Es seguro si se administra asociado a un GCI y nunca en monoterapia

En dos estudios en niños con asma persistente no controlada con dosis bajas de CGI, añadir un LABA fue más efectivo en el control clínico y en la función pulmonar que doblar la dosis de CGI.

Un estudio demostró una disminución de las exacerbaciones y necesidad de glucocorticoides sistémicos en niños con formoterol/budesonida administrados en un solo inhalador, tanto como tratamiento de mantenimiento, como de alivio, (estrategia MART)

### **3.3.6. Teofilinas**

Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia son menos efectivos que los GCI, si bien su función antiinflamatoria permite que puedan utilizarse de forma asociada al GCI en casos de asma persistente grave.

### **3.3.7. El omalizumab**

Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que se emplea en el tratamiento del asma persistente grave alérgico. Se administra por vía subcutánea a partir de los 6 años.

Diversos estudios han mostrado eficacia terapéutica (disminución de la dosis de GCI, mejoría de la calidad de vida, reducción de las crisis y las hospitalizaciones) en niños mayores de 6 años con asma alérgica persistente moderada o grave, insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA.

### **3.3.8. Inmunoterapia (IT)**

Cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente y en pacientes sensibilizados adecuadamente seleccionados, este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de alivio y de mantenimiento y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)

Además, la IT previene el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños con rinitis.

### 3.4. ¿Cómo iniciamos y mantenemos el tratamiento?

Se recomienda una modalidad de tratamiento escalonado, relacionado con la gravedad del asma y que permite abordar de forma secuencial el uso de fármacos en una enfermedad que puede ser progresiva, de alta variabilidad y que acompaña al paciente en un periodo largo en su vida.

Debemos iniciar el tratamiento al nivel más apropiado para la gravedad inicial del asma del paciente (tabla 4). La meta es lograr el control lo más pronto posible (tabla 5). Posteriormente, las modificaciones se realizarán de forma escalonada, ajustando la medicación según el control actual de los síntomas, valorando el riesgo futuro y teniendo en cuenta la edad del niño (Tablas 6 y 7). Pueden ser necesarios tratamiento de rescate con glucocorticoides orales en cualquier nivel de tratamiento y en cualquier momento.

Los niños con asma episódica ocasional deben usar broncodilatadores a demanda y sin tratamiento de mantenimiento. Los niños con asma episódica frecuente deben iniciar el tratamiento en el escalón 2 (GCI a dosis bajas o ARLT) y, si no se controlan, se subirá el tratamiento hasta lograr el control. Los niños con asma persistente moderada deben iniciar el tratamiento en el escalón 3. En los niños con asma grave es preferible iniciar el tratamiento en el escalón 5 y en cuanto se logre el control bajar de escalón buscando la dosis mínima efectiva. El grado de control y el nivel del tratamiento deben evaluarse cada tres meses.

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Episodios</b>	- De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/ semanas - Máximo 4-5 crisis/año	- < de uno cada 5-6 semanas - Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
<b>Síntomas intercrisis</b>	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
<b>Sibilancias</b>	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
<b>Síntomas nocturnos</b>	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
<b>Medicación de alivio (SABA)</b>	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - Variabilidad PEF	> 80 % < 20 %	> 80 % < 20 %	> 70 % - < 80 % > 20 % - < 30 %	< 70 % > 30 %

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta.

Tabla 4. Clasificación de la gravedad del asma en niños (GEMA 4.0)

	Componente	Nivel de control			
		Completo	Bueno	Parcial	Malo
<b>Discapacidad</b>	Síntomas diurnos	Ninguno	≤ 2/semana	> 2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	> 1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤ 2/semana	> 2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV <sub>1</sub> , PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥ 80 %	60-80 %	< 60 %
<b>Riesgo</b>	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Tabla 5. Clasificación del control del asma en niños (GEMA 4.0)

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental.	4	GCI dosis medias + ARLT	
		5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: LABA*	
		6	GC oral	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide.\*Fuera de indicación.

Tabla 6. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño menor de 3 años (GEMA 4.0)

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental.	4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	
		5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: ARLT, teofilina	
		6	GC oral Omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

Tabla 7. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años (GEMA 4.0)

#### 4. Bibliografía recomendada

- 1) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 2) PLAZA, V., et al. (2015), «GEMA 4.0. Guidelines for Asthma Management», Arch Bronconeumol 51, Suppl 1, pp. 2-54.
- 3) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012.
- 4) PAPADOPOULOS N.G., et al. (2012), «International consensus on pediatric asthma», Allergy 67, pp. 976-97.



un  
i  
A

## **Sobre los autores**

## **Luis Palacios Colom**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos, organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de publicaciones Internacionales entre las que destacan las dedicadas a la Alergia respiratoria por pólenes y a la Dermatitis de contacto, así como numerosas comunicaciones internacionales, nacionales, regionales y capítulos de libro en relación con la patología alérgica.

## **María Antonia Navarrete del Pino**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (2001). Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varias publicaciones sobre alergia al látex, capítulos de libro y varias comunicaciones nacionales e internacionales.

## **Carmen Segura Sánchez**

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Formación en el Hospital Dr. Peset de Valencia, en pruebas de Exploración Pulmonar Básica, Pruebas de Provocación con Metacolina y con Adenosina 5' monofosfato, determinación de Óxido Nítrico convencional y compartimentalizado y obtención de muestras de Condensado del Aire Exhalado, así como estudio de pH de las mismas. Miembro de la junta directiva de Alergosur. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la salud por la Universidad de Huelva. Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en revistas nacionales. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Evaluadora Externa de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Responsable del Área de Pruebas Funcionales de la Unidad de Gestión clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

---

## Juan Carlos Miralles López

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad de Murcia. Especialista en Alergología, Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). Specialist Doctor in Allergy, Specialist Register, General Medical Council, United Kingdom. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). Diplomado en Medicina de Empresa, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Diplomado en Sanidad, Escuela Nacional de Sanidad. Jefe de la Sección de Alergología y de la Unidad Docente de Postgrado de Alergología, Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia).

Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Miembro del Comité de Asma de la SEAIC. Expresidente de la Asociación de Alergología e Inmunología Clínica de la Región de Murcia. Autor o Coautor de 79 Comunicaciones a Congresos, 51 artículos en revistas, 7 Capítulos de Libros y 8 Libros sobre temas de la especialidad de Alergología. Director de 2 Tesis Doctorales.

Editor de la página web “alergomurcia.com”.

## Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Jefe de Sección de Alergología (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Desde 1997, su línea de investigación preferente el asma bronquial, en concreto ciertos fenotipos específicos de asma relacionados con la intolerancia a AINE (la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y con la alergia al polen de olivo. En ambos casos, ha estudiado diferentes aspectos, genéticos, diagnósticos y terapéuticos que han sido objeto de múltiples publicaciones en las revistas más prestigiosas de la especialidad

## **María del Robledo Ávila Castellano**

Licenciada en Medicina. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad como Facultativo Especialista en la Sección de Alergología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y es experto universitario en asma bronquial por la Universidad de Granada. Desde 2011, sus líneas de investigación preferente es la esofagitis eosinofílica y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

## **José Fernando Florido López**

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y como Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Contratado Doctor. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergosur.

## **M<sup>a</sup> José Rojas Vílchez**

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en el Hospital Universitario San Cecilio. Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Colaboradora docente en Cursos de libre configuración “Alergología para estudiantes de medicina” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y en el Curso “Experto en Alergia a Fármacos y Alimentos (1ª Edición), organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Secretaria de Alergosur.

## **Julián López Caballero**

Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Vithas Nuestra Señora de la Salud de Granada. Es Profesor colaborador de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Autor de varios capítulos de libros y artículos en revistas con factor de impacto. Vocal de Alergosur

## **Gerardo Pérez Chica**

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Neumología. Miembro de la Junta Actualmente desempeña su actividad profesional como neumólogo en Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro de la Junta Directiva como Vocal de Medicina Hospitalaria del Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Colaborador docente en Cursos de Formación de Neumología con el Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Complejo Hospitalario de Jaén. Coordinador Hospitalario del Proceso Asistencial EPOC del Complejo Hospitalario de Jaén. Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC de Neumosur (Asociación de Neumólogos del Sur). Miembro de las Áreas de EPOC y ASMA de SEPAR y Neumosur. Participante en la elaboración de documentos de Consenso sobre la Atención al paciente con EPOC agudizada de Neumosur. En los últimos 5 años, participación como investigador en 9 ensayos clínicos multicéntricos de EPOC y ASMA. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de 8 capítulos de libro y publicaciones nacionales.

## **Celia Lacárcel Bautista**

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Complejo Hospitalario de Jaén. Experto universitario en Tabaquismo y EPOC. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales en congresos de Neumología.

## **Ascensión M<sup>a</sup> Vílchez Parras**

Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada. Actualmente desempeña su actividad como Médico Interno Residente de 4º año en la Unidad de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varios capítulos de libros, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Medicina Interna.

## **Alfonso Miranda Páez**

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya –Clínico Virgen de la victoria de Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Acarológico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergológica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergosur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la universidad de Granada.

## **Manuel Alcántara Villar**

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial y experto en alergia a Fármacos y Alimentos (Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Co-autor del Proceso Asistencial Integrado

Asma 2012. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de las comisiones de Docencia y de formación del Complejo Hospitalario de Jaén. Presidente de la comisión de redacción de la Revista Médica de Jaén, editada por el Complejo Hospitalario de Jaén. Vocal de Alergosur.

### **Carmen Laura Cañada Peña**

Licenciada en Medicina. Especialista en Alergología (periodo formación como Médico Interno Residente en la Unidad de alergología del Complejo Hospitalario de Jaén. Experta en Alergia a Fármacos y Alimentos, organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Coautora de diversos capítulos de libros, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología.





**un**  
**i** Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

[www.unia.es](http://www.unia.es)