

HACIA UN MEJOR CONTROL DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**HACIA UN MEJOR CONTROL
DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA**

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**HACIA UN MEJOR CONTROL
DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA**



EDITA:

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA

Servicio de Publicaciones UNIA (Sevilla, 2019)

Monasterio de Santa María de las Cuevas

Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja, Sevilla

publicaciones@unia.es

<https://www.unia.es/publicaciones>

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar

Cubierta: Desarrollada a partir de un diseño de Luis Palacios Colom

Fecha de la edición: 2019

ISBN: 978-84-7993-351-7

DEPÓSITO LEGAL: SE 1829-2019

ÍNDICE

Presentación	9
Capítulo 1. Clínica y diagnóstico del asma.....	11
Capítulo 2. El control y la mejora de la calidad de vida del paciente asmático, como objetivo del tratamiento.....	25
Capítulo 3. Peculiaridades del asma pediátrica	47
Capítulo 4. Inmunoterapia con alérgenos para el asma bronquial.....	69
Capítulo 5. Utilidad del diagnóstico por imagen en el manejo del paciente con asma	83
Capítulo 6. Realización e interpretación básica de la espirometría	119
Capítulo 7. Diagnóstico de la alergia en el asma: de lo fácil a lo complejo.....	137
Capítulo 8. Manejo actual del paciente con asma grave mal controlado	149
Sobre los autores	161

PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Coordinador

El asma bronquial es una de las patologías crónicas más frecuentes, siendo la primera en la edad pediátrica. Su prevalencia en España se estima en 5-14%. A pesar de los importantes avances en el manejo del asma, los estudios poblacionales demuestran que estamos muy lejos aún de tener a nuestros pacientes asmáticos bien controlados (ausencia o disminución de las manifestaciones de la enfermedad a su mínima expresión). Una formación adecuada de los profesionales sanitarios implicados en la atención al paciente asmático (Médicos de Familia, Médicos de urgencias, Pediatras, neumólogos, Alergólogos, etc) ayudará a establecer una estrategia de tratamiento eficaz y eficiente que pueda traducirse en una mejora del control y por tanto de la calidad de vida de nuestros pacientes.

Esta obra, intenta transmitir aquellos conocimientos básicos necesarios para un adecuado diagnóstico y tratamiento del paciente asmático, con objeto de mejorar el control de la enfermedad. A lo largo de sus ocho capítulos, se describe como establecer el diagnóstico correcto del asma, las peculiaridades de manejo en el asma grave y en la edad pediátrica, el importante papel de la inmunoterapia en el tratamiento del asma alérgica, así como cual es el principal objetivo del tratamiento, que no es otro que alcanzar el control y la mejora de la calidad de vida de

nuestros pacientes. También se profundiza en la correcta realización e interpretación de pruebas diagnósticas básicas (pruebas alérgicas y espirometría) o en la utilidad del diagnóstico por imagen en el manejo del paciente con asma

Para finalizar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento, por el esfuerzo y tiempo dedicado en la elaboración de esta obra a todos los autores de los distintos capítulos.

De igual forma, quiero agradecer al personal de publicaciones de la Universidad Internacional de Andalucía, sin la cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador

CAPÍTULO 1

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL ASMA

MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO,
LUIS PALACIOS COLOM Y MANUEL ALCÁNTARA VILLAR
*Unidad de Gestión Clínica de Aparato Respiratorio (Sección de Alergología).
Hospital Universitario de Jaén*

1. Introducción

El asma es una enfermedad crónica **frecuente** y potencialmente **grave** que supone una **carga sustancial** para los pacientes, sus familias y la comunidad.

Tiene una elevada **prevalencia** a nivel mundial, con amplia variación según los países y según los criterios epidemiológicos usados para su definición. De modo orientativo se estima un rango de prevalencia entre el 2 y el 12% de la población.

Su prevalencia en España ha aumentado en los últimos años, probablemente en relación con el desarrollo industrial. A nivel nacional, la media de la prevalencia de asma infantil es del 10%, similar a la de la Unión Europea, siendo mayor en las zonas costeras. En la edad adulta los valores oscilan entre el 1.1 y el 4.7% de la población según la zona geográfica estudiada.

Es importante señalar que el asma supone, además de un **problema de salud** de primer orden, un importante **coste económico** al sistema sanitario público. Esta vertiente económica se ha estimado en un 1-2% del gasto total sanitario en países industrializados. Además, se prevé que el impacto del asma aumentará en los próximos años como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de la población, el incremento de la prevalencia y la aparición de nuevos fármacos y

modalidades terapéuticas. Los recursos sanitarios que más contribuyen al coste de la enfermedad son los fármacos para el asma (32,1%), las pruebas y exploraciones complementarias (27,3%) y los ingresos hospitalarios (15,2%). Los recursos no sanitarios suponen únicamente el 11,2% del gasto total.

Su **definición**, según La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Y que desde un punto de vista práctico se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Provoca síntomas como respiración sibilante, disnea, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo en su aparición, frecuencia e intensidad. Éstos son considerados síntomas cardinales del asma y constituyen la presentación clínica típica del asma bronquial.

2. Asma de presentación clásica

El diagnóstico de asma se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico), disnea (o dificultad respiratoria), tos y opresión torácica (síntomas guía).

Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, de ahí la necesidad de incorporar alguna prueba objetiva diagnóstica, habitualmente pruebas funcionales respiratorias.

Esta manifestación clásica del asma solo se presenta en el 36% de los asmáticos. Más adelante, en este capítulo, se detallarán las presentaciones clínicas atípicas del asma y el diagnóstico diferencial.

2.1. Tos

La tos en el asma puede aparecer en dos momentos. Al inicio, es debida a la broncostricción y a la irritación de receptores vagales por los mediadores

inflamatorios, por lo que es de tipo irritativa, mientras que en la fase de resolución se acompaña de expectoración, ya que es la consecuencia de la presencia de moco desprendido de las paredes bronquiales.

La presencia de moco en el asma suele ser habitualmente mucoso claro, aunque una coloración mucopurulenta no necesariamente se traduce en infección debido a la presencia de eosinófilos.

De forma característica, la tos asmática mejora con broncodilatadores al ser de carácter funcional.

2.2. Disnea

La inflamación de la vía aérea produce una serie de cambios estructurales, funcionales y mediadores inflamatorios, dando lugar a la sensación subjetiva de dificultad respiratoria o falta de aire. Es el síntoma que mejor refleja la gravedad del proceso y la pérdida de control del mismo. Los pacientes pueden referirla como dificultad para inhalar o exhalar completamente.

No existe correlación entre la intensidad de la disnea referida y el deterioro real de la función pulmonar.

2.3. Oposición torácica

La irritación de los receptores vagales pulmonares y la limitación del flujo aéreo dan lugar a la oposición torácica. Y al igual que la disnea, es un síntoma frecuentemente referido por los pacientes.

2.4. Sibilancias

Son los ruidos producidos por el paso del aire a gran velocidad a través de las vías respiratorias estrechadas. Pueden ser audibles por el paciente o a través de la auscultación pulmonar (más frecuentemente espiratorias).

Es el síntoma que mejor se asocia con el diagnóstico reciente de asma.

3. Cómo hacer el diagnóstico de asma

Actualmente, en el asma no disponemos de un biomarcador específico para el diagnóstico, por lo que para realizarlo se necesitan tres parámetros: clínico, funcional e inflamatorio.

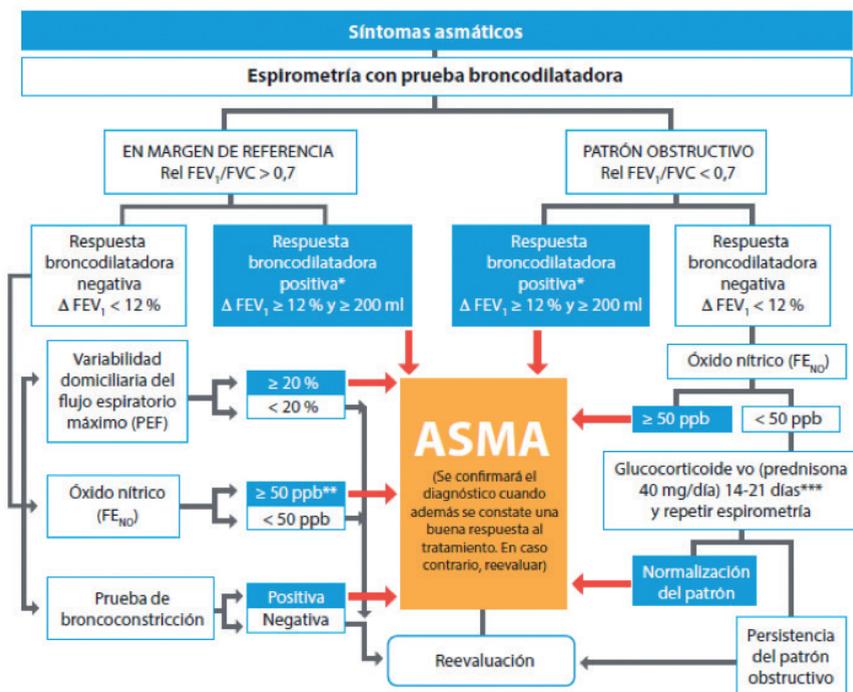


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de asma (GEMA 4.4).

3.1. Historia clínica

La sospecha clínica de asma surgirá ante la presencia de los síntomas guías, como sibilancias, disnea, tos y opresión torácica.

Éstos son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, provocados por diferentes desencadenantes (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.).

Las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia son aspectos importantes a considerar.

En la anamnesis del paciente se deben considerar, además: el inicio de los síntomas, la presencia de rinitis alérgica o eczema y la historia familiar de asma o atopia, que aumentan la probabilidad de diagnóstico de asma.

La exploración física no suele aportar datos de interés, siendo lo más característico las sibilancias en la auscultación, añadiéndose la utilización de musculatura accesoria y espiración alargada en los casos de crisis y, en los casos más graves, hipofonosis. Una exploración física normal no excluye el diagnóstico de asma. Además, es conveniente valorar la existencia de signos de otras patologías asociadas con frecuencia, como la rinitis o dermatitis atópica.

3.2. Alteraciones funcionales

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial.

3.2.1. La espirometría

La espirometría es la prueba de primera elección para el diagnóstico y seguimiento del asma. En ella se miden los volúmenes y flujos pulmonares generados en una maniobra de espiración máxima voluntaria, desde una posición de inspiración máxima, realizada de forma forzada en el menor tiempo posible.

Los principales parámetros a determinar son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente.

PATRONES VENTILATORIOS	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC
Patrón obstructivo	Disminuido	Normal	Disminuido
Patrón restrictivo	Disminuido	Disminuida	Normal
Patrón mixto	Disminuido	Disminuida	Disminuido

Tabla 1. Clasificación en tipos de patrones ventilatorios.

La obstrucción se define como un cociente FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que se sitúa en 0,7. Un FEV₁ reducido

confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones.

Es recomendada para todos los pacientes con edad superior a 6 años que sean capaces de llevarla a cabo.

CONTRAINDICACIONES		
Absolutas	Relativas	Precauciones especiales
<ul style="list-style-type: none"> • Neumotórax activo o reciente • Angor inestable • Infarto reciente • Tromboembolismo pulmonar • Aneurismas • Dolor Torácico • Hemoptisis • Desprendimiento de retina • Cirugía reciente, ocular... • ACVA reciente o antiguo • Durante una crisis grave de Asma • Infecciones activas 	<ul style="list-style-type: none"> • Traqueotomía • Parálisis facial • Problemas bucales • Secreciones abundantes • Náuseas provocadas por la boquilla • Deterioro físico o cognitivo • Ancianos • Falta de comprensión de las maniobras a realizar • Menores de 6 años 	<ul style="list-style-type: none"> • TBC • VIH • Hepatitis C

Tabla 2. Contraindicaciones para la realización de la espirometría.

3.2.2. La prueba broncodilatadora (PBD)

La espirometría forzada con prueba broncodilatadora es la prueba más útil para el diagnóstico del asma. Dicha prueba busca confirmar la existencia de obstrucción reversible tras la administración de un fármaco broncodilatador.

La PBD debe realizarse siempre que sospechemos asma bronquial aunque el resultado de la espirometría sea normal, ya que, aunque el paciente tenga parámetros considerados “normales”, sus valores pueden ser superiores a los de la media. Así se reduce la posibilidad de infradiagnóstico en sujetos con valores en rango normal pero con prueba broncodilatadora positiva.

Consiste en administrar 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de salbutamol, o su equivalente de terbutalina, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora y repetir la espirometría a los 15 minutos, para identificar la reversibilidad. El diagnóstico de asma se confirma cuando hay:

- Mejoría del FEV1 $\geq 12\%$, que suponga al menos 200 ml.
- Mejoría del FEV1 tras 2 semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos (40 mg/día de prednisona o equivalente) o 2-8 semanas de glucocorticoides inhalados (1.500-2.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona o equivalente).
- Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (FEM) superior a 60 l/minuto o 20%.

Aunque la reversibilidad de la obstrucción bronquial es característica del asma, no está presente en todos los pacientes.

3.2.3. Flujo Espiratorio Máximo (FEM)

El FEM es la velocidad máxima del aire en espiración forzada, realizada tras una inspiración máxima. El medidor de pico de flujo, es el aparato usado para la medición ambulatoria del FEM, en l/min.

Cuando la espirometría con PBD no es capaz de demostrar la obstrucción reversible, podemos evaluar la variabilidad diaria del FEM mediante su medición mañana y tarde durante 2 semanas, registrado antes de la medicación.

Existe una gran correlación entre el FEM y el FEV1, aunque este último es más sensible y muestra menos variabilidad individual.

Una variabilidad del PEF mayor del 20 % resulta diagnóstica de asma.

Reversibilidad	$y \quad \frac{FEV_1 \text{ post-Bd} - FEV_1 \text{ pre-Bd} \geq 200 \text{ ml}}{\frac{FEV_1 \text{ post-Bd} - FEV_1 \text{ pre-Bd}}{FEV_1 \text{ pre-Bd}} \times 100 \geq 12 \%}$
Variabilidad diaria	$\frac{PEF \text{ máximo} - PEF \text{ mínimo}}{PEF \text{ máximo}} \times 100$ <p>Variabilidad $\geq 20\%$ en ≥ 3 días de una semana, en un registro de 2 semanas</p>

Tabla 3. Criterios de reversibilidad y variabilidad diaria recomendados para el diagnóstico de asma.

3.2.4. Pruebas de hiperreactividad bronquial

Puede ser de ayuda en pacientes con sospecha clínica de asma y función pulmonar normal.

Se pueden emplear agentes directos (metacolina o histamina) o con acción indirecta (manitol, adenosina, solución salina hipertónica, aire frío o ejercicio). El estímulo más utilizado es la metacolina, por ser el más sensible y estar prácticamente exento de efectos indeseables.

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV1 (PD20 o PC20), con respecto al valor postdiluyente. Para la metacolina, valores PC20 < 8 mg/ml se considera como resultado positivo de hiperreactividad bronquial y apoya el diagnóstico de asma.

La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una limitada especificidad, por lo que resulta más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma. La hiperreactividad bronquial está también presente en otras entidades como la rinitis alérgica, bronquiectasias, EPOC, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca.

3.3. Marcadores de inflamación

Debido a la importancia de los mecanismos inflamatorios de la patofisiología del asma condiciona que la medida de ciertos biomarcadores de inflamación estén ganando interés para el diagnóstico de asma.

Los métodos directos, como son la biopsia o el recuento celular del lavado broncoalveolar solo se utilizan de manera excepcional.

Son los métodos indirectos, no cruentos, como el recuento celular en esputo inducido y especialmente la medición de la fracción del óxido nítrico exhalado (FENO) los más ampliamente utilizados.

3.3.1. Medición del FENO

El óxido nítrico (NO) es un mediador biológico producido en las vías respiratorias y que está presente en el aire exhalado, aumentando en diferentes enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, incluyendo el asma.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas en adultos y niños con asma.

Contribuye al diagnóstico del asma y es útil para el seguimiento y monitorización de la inflamación en el asma bronquial.

El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte se ha establecido en 50 ppb en adultos.

Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

Hay circunstancias que modifican el valor del FENO. Pueden aumentar su valor la infección vírica de las vías respiratorias, rinitis alérgica y dieta rica en nitratos. Y al contrario, pueden disminuir el resultado el uso de glucocorticoides inhalados, consumo de tabaco, consumo de alcohol, actividad física, pruebas espirométricas, broncoconstricción, hipertensión arterial, discinesia ciliar y fibrosis quística.

Concluyendo, el diagnóstico se base en tres pilares, la sospecha clínica, la confirmación espirométrica de una obstrucción bronquial reversible, o de una hiperrespuesta bronquial y/o la confirmación de una inflamación de la vía respiratoria, siendo necesario comprobar en todos los casos que haya una buena respuesta al tratamiento. En caso contrario, será necesario reevaluar el diagnóstico, minimizando así el riesgo de diagnóstico erróneo.

Y cuando no existe obstrucción ni prueba broncodilatadora positiva, GEMA recomienda una de estas tres pruebas: variabilidad del FEM, medición de FENO o prueba de broncoconstricción. Si la variabilidad del FEM no supera el 20%, o el nivel de FENO es inferior a 50 ppb, o la prueba de broncoconstricción es negativa, se aconseja reevaluar al paciente.

4. Peculiaridades del diagnóstico de asma en el niño

La utilidad de las **pruebas de función respiratoria** en el niño 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. Pueden contribuir al diagnóstico aunque su normalidad no lo excluye. No discriminan suficientemente el nivel de gravedad.

Valoración de la función respiratoria en niños capaces de realizar una maniobra esfuerzo-dependiente: a partir de 5-6 años, el diagnóstico funcional del asma en el niño es similar al del adulto. En el niño la relación FEV1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1. La obstrucción en niños se define como un cociente de FEV1/FVC < 80-85 %.

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. En niños no puede exigirse la condición de superar los 200 ml por ser menor el volumen pulmonar y dependiente de la talla del niño.

Además, los niños son capaces de exhalar todo el aire en 2-3 segundos, por lo que puede darse como válida una espiración de este tiempo siempre y cuando la maniobra realizada sea válida.

Cuando la espirometría con prueba broncodilatadora en el niño no sea concluyente para el diagnóstico de asma, se pueden realizar las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio, siendo de especial interés ésta última para valorar la existencia de hiperreactividad bronquial, por su sencillez, ser reproducible y alta especificidad.

La medida de la **FENO** también se correlaciona con el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. Y debido a la facilidad de la realización de la técnica y el carácter no invasivo, hacen que sea el marcador más utilizado para valorar la inflamación en vías aéreas y racionalizar el uso de corticoides en niños, a pesar de que existan controversias al respecto.

En niños sanos (menores de 12), los valores normales de FENO son entre 5 y 15 ppb. Un valor de FENO superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico.

5. Presentaciones clínicas atípicas del asma

Clásicamente, se conocían como presentaciones atípicas del asma aquellas que debutaban con la aparición aislada de cualquiera de los síntomas de asma, en ausencia de sibilancias. Actualmente existen tres entidades relacionadas con el asma que se acompañan de tos como la principal manifestación clínica: la tos variante tusígena

del asma, la tos atópica y la bronquitis eosinofílica. De estas tres entidades, solo la primera puede ser considerada como una auténtica presentación atípica del asma aunque, por su relación con la atopia y ciertas manifestaciones clínicas y patológicas similares se harán también referencia a las otras dos entidades.

5.1. Variante tusígena del asma (VTA)

La tos crónica como único signo de presentación del asma, es la forma más frecuente de “presentación atípica del asma”. En la literatura esta presentación atípica de asma adopta diversas denominaciones: “asma tusígena”, “tos como variante de asma”, “tos como equivalente asmático”, “asma atípica tusígena”.

Para intentar discriminar a los pacientes que presentan tos como síntoma exclusivo de asma, de aquellas otras patologías que pueden producir tos crónica, la *Sociedad Japonesa para la investigación de la tos* ha propuesto que el diagnóstico de la VTA se realice de acuerdo a los siguientes criterios:

El paciente con variante tusígena de asma se presentaría como un paciente con tos como único síntoma, con un probable aumento de la hipersensibilidad del receptor de la tos, con una asociación con atopia frecuente, con hiperreactividad bronquial como manifestación funcional que responde al tratamiento con beta2 adrenérgicos y corticoides. La progresión a asma de este tipo de pacientes se encontraría en torno a un 30% y se compartirían con su entidad de referencia muchas de las características a nivel celular e inflamatorio en mucosa bronquial.

5.2. Tos atópica

En 1992, Fujimura y cols. describen por primera vez a pacientes con tos atópica. Consiste en una traqueobronquitis eosinofílica con tos como única manifestación clínica, con hipersensibilidad del receptor de la tos, sin hiperreactividad bronquial y por lo tanto sin respuesta a beta2 adrenérgicos y sin eosinófilos en el lavado broncoalveolar. La progresión a asma de este tipo de pacientes es rara.

5.3. Bronquitis eosinofílica

Este término fue acuñado por Gibson y colaboradores en 1989 para definir la enfermedad caracterizada por tos con expectoración crónica y por la presencia de

eosinofilia en las muestras de esputo (3%), en ausencia de otros hallazgos clínicos o fisiológicos propios del asma bronquial (obstrucción variable al flujo aéreo o hiperreactividad bronquial). En esta presentación tan solo el 10% de los pacientes terminaran desarrollando asma bronquial clásico.

En la tabla 5 se muestran un resumen de las manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos del asma clásica y sus presentaciones atípicas.

<i>Manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos del asma clásica y sus presentaciones atípicas.</i>				
	Asma	Variante Tusígena del Asma	Tos atópica	Bronquitis eosinofílica
Síntomas	Tos, disnea, sibilancias	Tos aislada	Tos aislada	Tos y expectoración
Atopia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Igual a la población general
HRB	+	+	-	-
Hipersensibilidad receptor de la tos	+/-	+/-	+	+
Respuesta a Beta2	+	+	-	-
Respuesta a corticoides	+	+	+	+
Progresión a asma	No aplicable	30%	Rara	10%
Eosinofilia en esputo	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Siempre (por definición)
Eosinófilos en submucosa bronquial	↑	↑	↑	↑
Eosinofilia en BAL	↑	↑	↓	↑
Mastocitos en haces músculo liso bronquial	↑	↑	Desconocido	↓
Engrosamiento membrana basal	↑	↑	Desconocido	↑

Tabla 5. Manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos del asma clásica y sus presentaciones atípicas.

6. Bibliografía

- 1) GEMA 4.4. «Guía española para el manejo del asma» (2019).
- 2) GINA. «Global initiative for asthma» (Actualizada en 2019).
- 3) «Proceso asistencial integrado asma». Consejería de Salud.
- 4) RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, M., et al. (2015), «Clínica y Diagnóstico del asma» en, pp Dávila I.J (eds), Tratado de alergología, vol 2, Majadahonda, Ergon, pp 607-622.

CAPÍTULO 2

EL CONTROL Y LA MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE ASMÁTICO COMO OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ (1), M^a JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ (1)
Y JULIÁN LÓPEZ CABALLERO (2)

Servicio de Alergología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada (1)

Unidad de Alergología. Hospital Vithas La Salud. Granada (2)

1. Introducción

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos. Desde un punto de vista pragmático, se la podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1).

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque la definición y evaluación de esta característica ha ido evolucionando con el tiempo. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Tradicionalmente se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave.

La gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario

reevaluarla periódicamente. La gravedad se determina de forma retrospectiva en el paciente cuya asma está controlada según el escalón terapéutico en que se encuentra, es decir, basándose en la cantidad de medicación que es necesaria para mantener el control de la enfermedad, recurriéndose a la reducción del escalón si ello fuera necesario para estipular las cantidades mínimas de tratamiento. Por tanto, el “desescalado terapéutico” como objetivo constante del manejo de la enfermedad debe apoyarse en medidas objetivas que establezcan el riesgo tras el descenso del tratamiento (2).

En los últimos años, se hizo evidente que solo la clasificación del asma basada en la gravedad no era suficiente para manejar de forma adecuada la enfermedad, surgiendo el concepto de control del asma que vendría definido como el grado en el que las manifestaciones clínicas están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento.

Sin embargo, todos los estudios poblacionales orientados a determinar cuántos pacientes con asma tienen un buen control de la enfermedad muestran resultados decepcionantes. Un amplio estudio español publicado en 2008 sobre 6.518 asmáticos atendidos en atención primaria, detecta un 71,6% de casos con mal control de la enfermedad. Otro trabajo interesante, realizado también en el ámbito de la atención primaria española, con un diseño trasversal e incluyendo a 2.159 pacientes., confirman que el 63,9% de los pacientes atendidos actualmente en atención primaria están mal controlados (utilizando el cuestionario de control del asma ACQ).

En estos estudios se intentan identificar las variables que se asocian con ese control deficiente, con vistas a modificarlas si ello es posible. Así, en las distintas publicaciones, se han descrito variables clínicas, demográficas, socioeconómicas y antropométricas que pueden afectar al control, como sexo, raza, índice de masa corporal, tabaquismo, nivel de educación, actividad física, tratamiento y gravedad de la propia enfermedad. Incluir todas las variables que pueden afectar al control del asma haría que los estudios fuesen inabordables, por eso en cada trabajo se hace hincapié en unas variables y no en otras por ello los test o pruebas que utilizamos como el ACQ o el ACT ampliamente validados, constituyen herramientas imprescindibles en el seguimiento del paciente asmático

Es evidente que se han conseguido importantes avances en el manejo del asma: los asmáticos mueren menos, ya no suelen acudir a los servicios de urgencias con crisis muy graves, se hospitalizan menos, las bajas laborales e invalideces

por asma también han disminuido y, en suma, la calidad de vida de los pacientes relacionada con la enfermedad (CVRS), es mejor que en los años precedentes. Y al igual que el caso del control en la CVRS del paciente asmático también disponemos de una amplia variedad de Cuestionarios (AQLQ y miniAQLQ, SGRQ, etc.) que nos facilitan la información necesaria para ayudar a su consecución.

Otra circunstancia que merece destacarse, es la importancia que otorga el paciente al cumplimiento terapéutico. El asma es una de las enfermedades crónicas con un nivel mayor de incumplimiento de la medicación controladora (alcanzando hasta el 70% en algunas series) y sabemos que cuando el paciente no toma la medicación correctamente se incrementa el grado de inflamación de la vía aérea y se producen limitaciones funcionales, de la calidad de vida, uso de recursos médicos y, en definitiva, pérdida del control del asma. Al igual que para la medición del control y de la CVRS, también disponemos de cuestionarios validados que nos ayudan en el seguimiento de la adherencia al tratamiento con fármacos inhalados (TAI) pieza clave en el tratamiento actual del asma.

En suma, el asma es una enfermedad crónica en la que diferentes especialistas de Atención Primaria y Hospitalaria participamos con el objetivo de alcanzar su control y la mejor calidad de vida posible. Para ello cual tenemos a nuestra disposición, diferentes test y cuestionarios, imprescindibles para un correcto seguimiento de nuestros pacientes.

2. Control

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) el control del asma se define como: el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento (1).

Es un concepto muy amplio, pero intenta reflejar la idoneidad del tratamiento. Aunque existen diferencias entre países, los datos indican que un gran porcentaje de los pacientes asmáticos tienen mal controlada la enfermedad. Desde hace ya más de una década se le da importancia a este concepto y se realizan estudios para valorar su verdadera repercusión. Así se vio en el estudio multicéntrico europeo INSPIRE (3) cómo el 72% de los asmáticos no estaban controlados. En el estudio MAGIC sobre 1.363 asmáticos atendidos en consultas españolas de

atención primaria, neumología y alergología, sólo el 13,5% estaban bien controlados, el 34,2% estaban parcialmente controlados y el 52,3% no estaban controlados (4). En este estudio se vio cómo el peor control se observaba en la medida que los pacientes requerían terapias más complejas, como utilizar combinación de corticoides inhalados con LABA, aumentar la dosis o añadir otros tratamientos. Estos parámetros son indicadores de que los pacientes no están controlados, pero, si requieren esta terapia significa que el paciente no estaba controlado con terapias a menor dosis. Por ello siempre hay que evaluar la respuesta al tratamiento en cada momento, que difiere de un paciente a otro, o la facilidad y la rapidez con las que se alcanza el control.

Más recientemente el estudio ACTIS (5) evidencia, desde la perspectiva de la práctica clínica habitual, que el porcentaje de pacientes con asma mal controlado en España sigue siendo elevado, incluso en sujetos que consideran subjetivamente estar bien controlados. El control del asma es multifactorial, siendo la falta de adhesión un importante factor que influye en el mal control del asma. El buen control del asma se correlaciona con la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes y con menores costes sociosanitarios. Los resultados del estudio muestran que la prevalencia de asma no controlada en nuestro país en los pacientes que acuden a la consulta de atención primaria por empeoramiento de sus síntomas continúa siendo muy elevada. Entre los pacientes atendidos para renovación de recetas el nivel de control era mejor, pero solo un 5,3% presentaba control total. Este trabajo apoyaría la implantación de mecanismos de control sobre la población de pacientes que acude al centro para prescripción de recetas o que son incluidas en sistemas de prescripción electrónica.

3. Clasificación del control del asma

El control es un parámetro más dinámico que la gravedad. La gravedad es más una propiedad intrínseca de la enfermedad asmática, más relacionada con las diferentes alteraciones fisiopatológicas, aunque evidentemente puede variar a lo largo del tiempo según la intensidad del proceso y la respuesta al tratamiento, con lo que se modificaría el escalón terapéutico correspondiente según indican las diferentes guías de práctica clínica.

Pero como indicamos anteriormente, en los últimos años se tiende a utilizar más el concepto de control. Actualmente diferenciamos tres grados de control según la sintomatología diurna y nocturna, la limitación de la actividad, la necesidad de medicación de rescate, la función pulmonar y las exacerbaciones o ataques de asma. Esta división es arbitraria y en función de esos parámetros clasificamos el asma como:

- Asma bien controlada.
- Asma parcialmente controlada.
- Asma mal controlada.

En la Tabla 1 detallamos dicha clasificación (1).

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

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

Tabla 1. Clasificación del control del asma en adultos.

4. Dominios del control

Para minimizar la expresión clínica del asma deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales o dominios (1). En la Figura 1 se expresan las recomendaciones

para un buen control del Asma según la GEMA, a esos dos niveles, en el dominio del control actual, que supondría el control de las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente, y en el dominio del riesgo futuro o consecuencias futuras. El objetivo final del tratamiento del asma sería lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo, así como reducir al máximo su mortalidad. Para ello se debe incidir de forma adecuada en esos dos dominios o dimensiones.

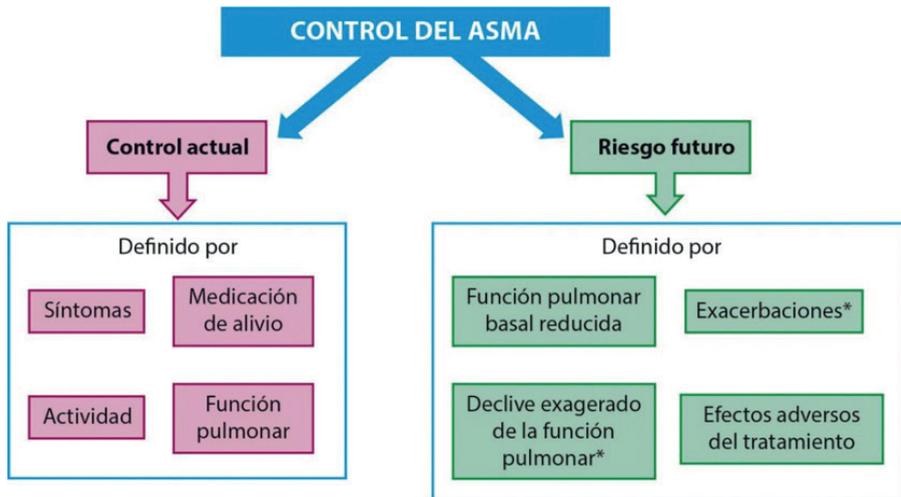


Figura 1. Dominios que integran el grado de control.

* Valorar factores de riesgo.

En el dominio del control actual, son básicos los siguientes puntos:

- La capacidad de prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- El uso infrecuente de medicación de rescate, por lo tanto, el uso de agonista Beta2-adrenérgico de acción corta no más de dos veces a la semana.
- El mantenimiento de una función pulmonar normal o casi normal.
- La ausencia de limitaciones o restricciones en la vida cotidiana (laboral, física y social).
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias.

En el dominio del riesgo futuro incluye:

- La prevención de las exacerbaciones o ataques de asma y la mortalidad.
- Minimizar la pérdida progresiva de función pulmonar.
- Evitar los efectos adversos del tratamiento.

Además, se debe evitar la inercia terapéutica y los factores que la determinan, tanto por parte del paciente, como del profesional y del sistema sanitario.

La gran mayoría de los pacientes asmáticos reciben un tratamiento doble. Por un lado, una terapia de mantenimiento controladora con corticoides inhalados, con o sin LABA, junto con un tratamiento a demanda para el alivio de los síntomas, habitualmente un SABA. Si el paciente cumple correctamente con su tratamiento de mantenimiento, tendrá una alta probabilidad de estar controlado y no requerirá el uso de medicación de alivio o disminuirá en gran medida el uso de la medicación de alivio. Pero, por el contrario, si hace un inadecuado uso del tratamiento controlador ya sea porque se sienta bien y se confíe, o porque no lo use correctamente, esto puede provocar que use con frecuencia la terapia de alivio, y por tanto use excesivamente un SABA (más de 2 veces a la semana), lo cual como ya hemos visto, significa un mal control de la enfermedad. Esto conduce a síntomas frecuentes y de nuevo a un mayor uso de SABA que efectivamente alivia los síntomas, pero, sin embargo, este uso frecuente de SABA como terapia a demanda ha demostrado que incrementa el riesgo de exacerbaciones o ataques de asma.

Es importante dar al paciente unas recomendaciones sencillas, con un tratamiento de mantenimiento óptimo e indicar la adecuada terapia de alivio de manera ocasional. Todo ello va a contribuir a una mejor adhesión terapéutica por parte del paciente y como consecuencia final a un mejor control de la enfermedad.

En este sentido, GINA incluye el denominado ciclo del manejo del asma para incidir de forma dinámica e interactiva en los dos dominios, tanto en el control actual de los síntomas como en la prevención de las exacerbaciones, basándose en tres pilares fundamentales:

- Evaluar.
- Ajustar el tratamiento.
- Revisar la respuesta.

Siendo en definitiva un tratamiento personalizado para el manejo del asma, tal y como se detalla en la Figura 2, adaptada de (6).

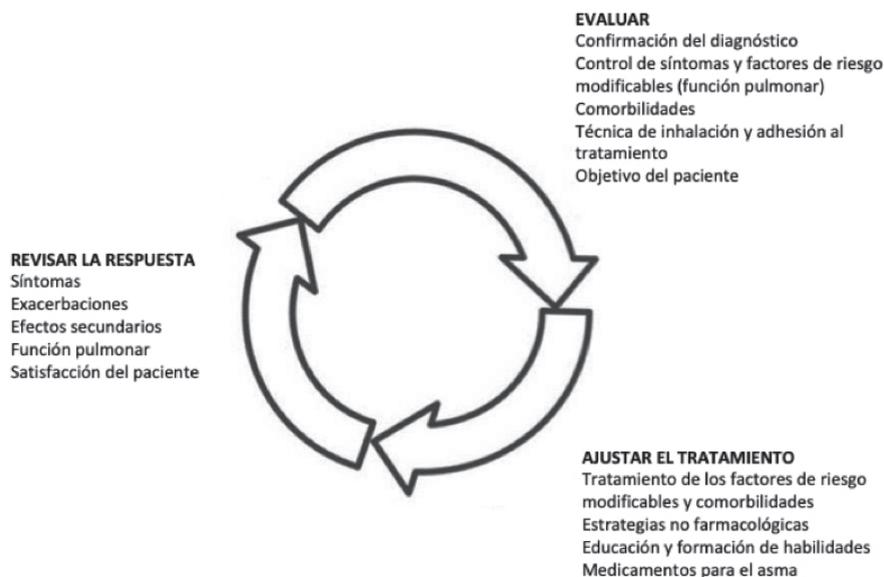


Figura 2. Ciclo del manejo del asma.

Pero además de conseguir una mejora en la calidad de vida del paciente, al alcanzar un mayor control de la enfermedad se va a conseguir también un ahorro de costes directos, como se vio en un estudio (7) que, siguiendo las directrices de GINA, con una población de 517 pacientes clasificados según su nivel de control, valoró las visitas a urgencias, los ingresos hospitalarios, la asistencia extrahospitalaria y el consumo de medicación. Se apreció como los costes fueron mayores de un modo estadísticamente significativo en el asma no controlada.

5. Factores de riesgo para sufrir exacerbaciones

A continuación, indicamos los parámetros que pueden conllevar a un mayor riesgo para sufrir exacerbaciones o ataques de asma en un paciente en el cual pretendemos establecer un control adecuado de su enfermedad (1). Éstos serían:

- Mal control actual.
- Al menos una exacerbación en el año previo.

- Asistencia previa en la UCI o intubación por asma.
- Eosinofilia en sangre periférica.
- Uso excesivo de SABA (más de 200 dosis en un mes).
- Infra-tratamiento con Glucocorticoide inhalado (no prescritos, mala adherencia, mala técnica de inhalación, etc).
- FEV1 basal bajo.
- Problemas psicosociales.
- Exposición al humo del tabaco, alérgenos o sustancias laborales.
- Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis, alergia alimentaria.
- Embarazo.
- Prueba Broncodilatadora positiva.

6. Medición del control

El principal método necesario para evaluar el control del asma es la visita médica continuada de seguimiento. En ella se han de evaluar:

- Sintomatología que nos cuente el paciente.
- Signos objetivables de la actividad de la enfermedad según la exploración.
- Función pulmonar basal y su posible empeoramiento o declive exagerado.
- Cuantificar las exacerbaciones o ataques de asma y las visitas a urgencias.
- Valorar la influencia de la enfermedad en la vida diaria y en la actividad del paciente.
- La presencia de los posibles efectos adversos de la medicación.
- El cumplimiento terapéutico y la adhesión al tratamiento.

Para evaluar el control del asma se han desarrollado una serie de cuestionarios con los que se pretende que el paciente de forma fácil y rápida pueda contestar a una serie de preguntas estandarizadas. Algunos están validados y adaptados al español como el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) o el Test de Control de Asma (ACT) que podemos observar en la Figura 3, y otros no, como el Astoma Terapia Assessment Questionnaire (ATAQ), Astoma Control and Communication Instrument (ACCI), Astoma Utility Index (AUI), Astoma Control Scoring System, Rules of Two Questionnaire, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), etc. Muchos de ellos están restringidos al uso de la investigación y

por su complejidad o extensión son menos adecuados para la práctica clínica diaria. De ellos se hablará con detalle en otro apartado de este capítulo.

Otro elemento fundamental y necesario para la evaluación del control del asma es la espirometría forzada, siendo el FEV1 un valor imprescindible para ajustar con precisión el dominio del control actual, como la posibilidad de un riesgo futuro de ataques de asma o exacerbaciones, sobre todo cuando su valor es inferior al 60% previsto. Nos puede ayudar también a cuantificar la pérdida progresiva no reversible de función pulmonar propia de la edad en adultos sanos no fumadores. La prueba broncodilatadora, que mide la reversibilidad de la obstrucción, también nos puede ser útil para valorar el control actual y predecir el riesgo futuro. Así se ha relacionado con la gravedad del asma o el riesgo de muerte por asma.

La eosinofilia en esputo o en sangre periférica, el infra-tratamiento con glucocorticoide inhalados, la exposición al humo del tabaco o sustancias laborales y la hipersecreción mucosa crónica, son factores de riesgo para sufrir una disminución importante del FEV1 y, por lo tanto, para sufrir exacerbaciones como se vio anteriormente, por lo que tendrán que tenerse muy en cuenta.

Los marcadores no invasivos de actividad inflamatoria siguen siendo muy discutidos en la actualidad. Son la determinación de óxido nítrico en el aire exhalado (FENO) y el análisis citológico de muestras de esputo inducido.

La medición del FENO tiene sus detractores a la hora de valorar el control, pues consideran que no es más que un marcador de respuesta sintomática al tratamiento con corticoides inhalados, pero actualmente cada vez son más los expertos en asma que piensan que podría contribuir a establecer el control de la enfermedad.

El recuento de eosinófilos en muestras de esputo fue el primer marcador inflamatorio utilizado con éxito para guiar los requerimientos terapéuticos en pacientes asmáticos. Este parámetro podría tener un papel en la valoración del control de pacientes con asma grave y que presentan múltiples exacerbaciones, disminuyendo de forma importante el número de las mismas. Pero la infraestructura y el tiempo necesario para su realización hacen que sea una técnica no al alcance de muchos. Tanto el nivel elevado de eosinófilos en esputo como la eosinofilia en sangre periférica se consideran factor de riesgo para sufrir exacerbaciones, habiendo la segunda cobrado mayor interés en los últimos años, pues su determinación es primordial a la hora de determinar la elección de algunos tratamientos biológicos concretamente en el asma grave eosinofílica.

En efecto, usar más parámetros permite encuadrar mejor a los asmáticos, sobre todo para caracterizar su fenotipo/endotipo. De hecho, los pacientes con asma incontrolada tienden a tener una función pulmonar más deteriorada, una menor puntuación en el ACT, ansiedad en mayor medida, mayores valores de FENO, etc., que los demás asmáticos. (8).



Prueba de control del asma (ACT™)

- Esta prueba fue diseñada para ayudarlo/a a describir su asma y la forma en que su asma afecta cómo usted se siente y lo que es capaz de hacer. Para completarla, por favor marque una **X** en el cuadrado que mejor describa su respuesta.

- En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?

1	2	3	4	5	
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca	Nunca	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>					
- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado el aire?

1	2	3	4	5	
Más de una vez por día	Una vez por día	De 3 a 6 veces por semana	Una o dos veces por semana	Nunca	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas de asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la han despertado durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?

1	2	3	4	5	
4 o más noches por semana	De 2 a 3 noches por semana	Una vez por semana	Una o dos veces	Nunca	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como Salbutamol, Terbutalina, Ventilan®, Salbutan®, Sacrusy®, Terburop®, Asthalin®)?

1	2	3	4	5	
3 o más veces por día	1 o 2 veces por día	2 a 3 veces por semana	Una vez por semana o menos	Nunca	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

1	2	3	4	5	
No controlada en absoluto	Mal controlada	Algo controlada	Bien controlada	Completamente controlada	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

TOTAL

Figura 3.

7. Actuación ante un paciente mal controlado en atención primaria

Ante un paciente con mal control de los síntomas y/o que presenta exacerbaciones, a pesar del tratamiento, se recomienda realizar las siguientes actuaciones (9):

- Evaluar el nivel de adhesión terapéutica y comprobar la técnica de inhalación, mediante cuestionarios validados como el test de adhesión a inhaladores. El uso incorrecto del inhalador y la mala adhesión son las razones más frecuentes del fracaso del tratamiento para alcanzar un buen control del asma.
- Confirmar el diagnóstico de asma: identificar la variabilidad al flujo aéreo y considerar otras patologías como disfunción de vías aéreas altas, solapamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y bronquiectasias, entre otras.
- Buscar factores desencadenantes como la exposición ambiental persistente a sustancias tóxicas, tabaquismo, cigarrillos electrónicos, cigarrillos sin combustión, marihuana, cocaína, exposición a alérgenos, exposición a agentes ocupacionales y a patógenos infecciosos. Interrogar acerca de la toma de ácido acetil salicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en las horas previas al inicio de la crisis.
- Identificar y tratar comorbilidades como rinosinusitis, poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, obesidad, asociadas con frecuencia al mal control del asma.
- Considerar aumento de escalón terapéutico o valorar tratamiento alternativo.
- Derivar el paciente a Atención Especializada si no alcanza control o en caso de asma grave.

8. Control del asma infantil

El control del asma infantil en cuanto a su definición y a la integración de los dos dominios difiere poco del asma del adulto. Si bien la dificultad radica a la hora de la evaluación del control actual de los síntomas sobre todo en el niño pequeño, pues la información habrá que requerirla a través de los progenitores o cuidadores. Habrá que ver la presencia y frecuencia de sintomatología diurna y nocturna,

el uso de medicación de rescate y las posibles limitaciones en la actividad física. El riesgo futuro valora la presencia de factores de riesgo para padecer exacerbaciones, para desarrollar una limitación fija del flujo aéreo (deficiente tratamiento con corticoides inhalados, exposición ambiental a alérgenos, contaminantes, humo de tabaco, etc., FEV1 inicial bajo, asma grave y la necesidad de varios ingresos) y para padecer efectos secundarios de la medicación, sobre todo con el uso de corticoides orales frecuentes o inhalados a altas dosis.

Al igual que en el adulto, además de la valoración clínica y de la función pulmonar se recomienda en ocasiones la medición de FENO, pero parece que no aporta grandes beneficios a lo descrito anteriormente.

El consenso internacional pediátrico clasifica el nivel del control del asma en niños como completo, bueno, parcial y malo. En la tabla 2 detallamos dicha clasificación (1).

		Nivel de control			
	Componente	Completo	Bueno	Parcial	Malo
Discapacidad	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 ₁ , PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥80 %	60-80 %	< 60 %
Riesgo	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

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

Tabla 2. Clasificación del control del asma en niños.

9. Calidad de vida relacionada con la salud en el paciente asmático

En el asma, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) está apreciablemente alterada. Diversos estudios muestran que los pacientes con asma ven

limitadas su actividad laboral, las actividades de ocio y el descanso nocturno, incluso en los pacientes que están tratados (9) y, en la población infantil, un 30% de los niños ven limitada su actividad física y hasta un 43% faltan algún día en clase (10).

Conocemos que el objetivo del tratamiento del asma, según las guías de práctica clínica (GPC) es lograr y mantener el control a largo plazo de la enfermedad, alcanzando de esta manera un alto nivel de bienestar para los pacientes al minimizar los síntomas y mejorar el funcionamiento físico, psicológico y social. Dentro del dominio “control actual”, que viene definido por la presencia de síntomas, uso de medicación de alivio, mantenimiento de la función pulmonar y dentro de la actividad por la ausencia de limitaciones en la vida diaria, incluyendo tanto la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico (11), estos últimos aspectos relacionados con la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, conocer la CVRS en el asma, a través de cuestionarios, es útil porque recogen otros aspectos de la enfermedad, diferentes a los parámetros clínicos, funcionales o fisiopatológicos de esta patología.

Aunque disponemos de parámetros empleados para evaluar el estado del asma y su control (FEV1, síntomas, eosinofilia en esputo, ...), estos guardan una débil correlación con los datos obtenidos de los cuestionarios de calidad de vida. Por el contrario, los cuestionarios para valorar el control del asma, como el ACT (Test de Control del Asma) y ACQ (Cuestionario de Control del Asma), ofrecen una buena correlación con la calidad de vida. En el estudio de Braido (12) en el que se incluyó 8111 pacientes europeos, diagnosticados de asma y, en los que se evaluó el control del asma mediante el cuestionario ACQ y la calidad de vida con el cuestionario MiniAQLQ, observaron que los pacientes mejor controlados presentaban mejores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida.

9.1. Cuestionarios de Calidad de Vida

Para evaluar la CVRS en los pacientes asmáticos, podemos utilizar cuestionarios genéricos o específicos.

Los cuestionarios genéricos miden características generales del estatus de salud, mientras que los específicos, al centrarse en problemas específicos de una patología concreta permiten detectar pequeños cambios, clínicamente valiosos en el deterioro de la CVRS inducidos por esa enfermedad.

A la hora de interpretar los resultados de estos cuestionarios tenemos que tener en cuenta el término “diferencia mínima importante”, es decir, “la mínima diferencia en una puntuación en una dimensión de interés que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios y/o excesivo coste, justificaría un cambio en el manejo clínico del paciente”.

De los diferentes cuestionarios genéricos usados, podemos destacar el SF-36, siendo el más idóneo y el que se mejor se correlaciona con los cuestionarios específicos y, muestra mayor sensibilidad al cambio. Ha sido validado en pacientes asmáticos españoles (13).

Dentro de los cuestionarios específicos usados en el asma, disponemos tanto para población adulta como infantil. De ellos, en adultos, el AQLQ y miniAQLQ de Juniper, AQLQ de Marks y el Cuestionario de St George y en niños, el PAQLQ y el DCA (Diario de cuidadores de niños asmáticos) están validados en castellano.

El AQLQ de Juniper (14) es el cuestionario específico más usado, que ha sido sólidamente validado y probado en castellano. Contiene 32 ítems correspondientes a 4 dimensiones de la salud. En la versión original del cuestionario 5 de los ítems de limitación de las actividades son individualizados para cada paciente. Para ello, el paciente identifica aquellas cinco actividades en las que se ve más limitado por el asma en su vida cotidiana, primero de forma espontánea y después considerando una lista de actividades habituales que se le presenta como recordatorio. Las 7 opciones de respuesta le confieren una discriminación más fina. “La diferencia mínima importante” es 0,5 puntos en cada dominio. En su contra está el tiempo de cumplimentación, que tiene una media de 13 minutos. Existen varias versiones, una para auto-administración y otra para administración por entrevistador; y otra (la versión estandarizada) que no utiliza ítems individualizados. Para paliar el problema del tiempo de cumplimiento del cuestionario, la misma autora ha desarrollado una versión reducida del mismo, con solo 12 cuestiones, que se cumplimenta en 7 minutos (15). (Figura 4).

Amplia utilización tiene también el cuestionario AQLQ diseñado por Marks, poseyendo además una sólida validación en castellano. Es uno de los cuestionarios específicos para asma que menos tiempo precisa para su cumplimentación (16).

En lo relativo al asma infantil, el cuestionario más empleado, y único validado en España, es el PAQLQ (17-18). Comparte la mayoría de las propiedades

Por favor escriba a continuación sus 5 actividades más importantes en las líneas en blanco que siguen a los números 1 al 5 y díganos hasta qué punto **el asma** le ha limitado en cada actividad **durante las 2 últimas semanas** poniendo una cruz [X] en la respuesta adecuada.

¿HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS?

	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado	No he hecho la actividad
	1	2	3	4	5	6	7	
1. _____	<input type="checkbox"/>							
2. _____	<input type="checkbox"/>							
3. _____	<input type="checkbox"/>							
4. _____	<input type="checkbox"/>							
5. _____	<input type="checkbox"/>							

Figura 4. Ejemplo de ítems de la versión española del cuestionario AQLQ.

psicométricas que el AQLQ de Juniper y tiene un formato similar. Su cumplimentación la realiza el paciente, con o sin ayuda del entrevistador, y se ha probado su utilidad desde los 7 a los 17 años. La cumplimentación de sus 23 ítems ocupa generalmente 15 minutos. Contiene 23 ítems organizados en 3 dimensiones (limitaciones de actividades con 5 ítems, síntomas con 10 ítems y función emocional con 8 ítems). En la dimensión de actividades, tres de los ítems son de tipo ‘individualizado’ es decir, que el niño escoge las 3 actividades de su vida diaria que se ven más afectadas por el asma y puntúa el nivel de afección del asma en cada una de estas 3 actividades. Las opciones de respuesta para cada ítem se sitúan en una escala equidistante de 7 puntos, donde 1 = máxima limitación y 7 = ausencia de limitación. Para la versión original del cuestionario se ha demostrado que una modificación media de 0,5 en la puntuación obtenida en cada pregunta,

cada dimensión o en la totalidad del cuestionario equivale al “cambio clínico mínimamente importante”. Diferencias de aproximadamente 1,0 representan un cambio moderado y diferencias de >1,5 representan cambios grandes. (Figura 5)

Existe una versión del cuestionario que lo contestan directamente los niños y otra versión para los padres, en la cual los padres evalúan la calidad de vida de su hijo.

¿CUÁNTO TE HA MOLESTADO EL ASMA AL HACER LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?

	Me ha molestado muchísimo	Me ha molestado mucho	Me ha molestado bastante	Me ha molestado regular	Me ha molestado poco	No me ha molestado casi nada	No me ha molestado nada	No he hecho la actividad
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. ¿CUÁNTO TE HA MOLESTADO DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS LA TOS?

Me ha molestado muchísimo	Me ha molestado mucho	Me ha molestado bastante	Me ha molestado regular	Me ha molestado poco	No me ha molestado casi nada	No me ha molestado nada
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS TE HAS SENTIDO...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Bastantes veces	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
5. DESILUSIONADO O TRISTE POR NO HABER PODIDO HACER LO QUE QUERÍAS debido al asma? -----	<input type="checkbox"/>						
6. CANSADO debido al asma? -----	<input type="checkbox"/>						

Figura 5. Ejemplo de ítems de la versión española del cuestionario PAQLQ.

Tomando en cuenta el concepto “una vía aérea, una enfermedad”, se ha diseñado el cuestionario Rhinasthma para evaluar conjuntamente la rinitis y el asma. Estos autores desarrollan y validan un cuestionario específico de calidad de vida para pacientes con rinoconjuntivitis, asma o ambas enfermedades. Para ello reclutan 148 pacientes, de los cuáles 46 tenían asma, 53 con rinitis y 49 con asma y rinitis. El cuestionario contiene 42 ítems, entre los que se incluyen desde síntomas de ambas enfermedades, alteración de su actividad diaria relacionadas con el trabajo (pérdidas de días trabajados, pérdida de concentración), alteración del ocio, actividad física, relaciones personales, problemas económicos por coste en tratamientos, tener que tomar medicamentos, efectos secundarios del tratamiento, etc. A los pacientes también se les pasó el cuestionario genérico SF-36.

Los autores concluyen que este cuestionario presenta buenas propiedades psicométricas generales y supone la primera herramienta que permite evaluar el deterioro de la calidad de vida en pacientes con rinitis y asma. Y puede ser útil y fiable para ser utilizada en cualquier situación clínica. También observaron que presenta una buena correlación con el cuestionario genérico SF-36 (19).

9.2. Aplicaciones de los cuestionarios de CVRS en el asma

Una de sus aplicaciones es valorar el efecto de los diferentes tratamientos sobre la calidad de vida. Se ha estudiado los efectos de los diferentes tratamientos farmacológico usados en el tratamiento del asma sobre la CVRS. Los corticoides inhalados (beclometasona, fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida) ejercen un claro efecto positivo sobre la CVRS, aunque las combinaciones de estos con broncodilatadores de larga duración (salmeterol/fluticasona o formoterol/ budesonida) mejoran aún más los resultados. El efecto terapéutico de montelukast (antagonista de los leucotrienos) sobre la CVRS es comparable al de fluticasona en monoterapia o al de salmeterol si se añade a un corticoide inhalado. El tratamiento con Omalizumab en asma grave proporciona aumentos en la puntuación AQLQ a corto plazo (20). La anti-interleucina 5 (mepolizumab), también ha probado su mejoría significativa de la calidad de vida al realizarse un metaanálisis de los estudios realizados (21).

Así mismo, los proyectos de educación en asmáticos, mejoran la calidad de vida de los pacientes y sus familias, y la evitación de alérgeno tiene gran impacto en la CVRS.

También son de gran interés en estudios de fármaco-economía y coste-eficacia. La agencia europea del medicamento (EMA) sugiere que, para establecer que un fármaco mejora la CVRS, es necesario demostrar que ha habido una mejora en los dominios más importantes y clínicamente relevantes.

Otra aplicación de la medición de la CVRS es la valoración del impacto de la enfermedad en los familiares de niños con asma, que está directamente relacionada con la gravedad del asma de sus hijos.

La evaluación de la calidad de vida en el paciente asmático, presenta limitaciones, los cuestionarios miden diferencias entre grupos o cambios en el tiempo, pero con ellos no se obtiene un valor absoluto de calidad de vida que se pueda identificar como normal o patológico y, además pueden existir otras circunstancias, inherentes al propio paciente, que le hagan empeorar la percepción de su estado de salud, como la edad, las enfermedades concomitantes, trastornos psicopatológicos o las condiciones socioeconómicas.

A pesar de todo, podemos decir que la CVRS en el asma es importante para evaluar el impacto de la global de la enfermedad y el uso de cuestionarios abreviados como el mini-AQL, permiten medir la CVRS en la práctica clínica.

10. Bibliografía

- 1) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.4. (2019). Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 2) PÉREZ DE LLANO L., et al (2018), «A simple score for future risk prediction in patients with controlled asthma who undergo a guidelines-based step-down strategy», *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(4), pp. 1214-1221
- 3) PARTRIDGE M.R., et al (2006), «Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study », *BMC Pulm Med.* 13, pp. 13.
- 4) OLAGUIBEL J.M., et al (2012), «Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire», *Respir Res* 13, pp. 50.
- 5) CALVO E., et al (2017), «Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS)», *Aten Primaria* 49, pp. 586-592.

- 6) Global Initiative for Asthma (GINA) (2019). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 7) SADATSAFAVI M., et al (2016), «Saving in medical costs by achieving guideline-based asthma symptom control: a population-based study», *Allergy* 71, pp. 371-377.
- 8) CIPRANDI G., et al (2016), «The asthma control in daily practice», *Allergy* 71, pp. 907-909.
- 9) BLANCO APARICIO M., et al (2019), «Criterios de derivación en asma: Documento de consenso», *Med Gen Fam* 8, pp. 32-40.
- 10) ADAMS R.J., et al (2002), «Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey», *J Allergy Clin Immunol* 110, pp. 58-64
- 11) BLANC FX., et al (2002), «The AIRE Study: data analysis of 753 European children with asthma». *Rev Mal Respir* 19, pp. 585-92
- 12) BRAIDO F., et al (2016), «Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma control (LIAISON) study», *Respiratory Research* 14 pp. 17-51
- 13) ALONSO J., et al., (1995), «The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results», *Med Clin (Barc)* 104, pp. 771-6
- 14) JUNIPER E.F., et al. (1999), «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control», *Eur Respir J.* 14, pp. 902-7
- 15) JUNIPER E.F., et al. (1999), «Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire», *Eur Respir J.* 14, pp. 32-8
- 16) MARKS G.B., et al. (1992), «A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma», *J Clin Epidemiol* 45, pp. 461-72
- 17) JUNIPER E.F., et al. (1996), «Measuring quality of life in children with asthma», *Qual Life Res* 5, pp. 35-46
- 18) TAULER E., et al. (2001), «The spanish version of the paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ): metric characteristics and equivalence with the original version», *Qual Life Res.* 10, pp 81-91
- 19) BAIARDINI I., et al. (2003), «Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma», *Allergy* 58, pp. 289-94

EL CONTROL Y LA MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE ASMÁTICO
COMO OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

- 20) BAIARDINI I., et al. (2008), «The impact of GINA suggested drugs for the treatment of asthma on Health-Related Quality of Life: a GA (2) LEN review», *Allergy* 63, pp. 1015-30.
- 21) LIU Y., et al. (2013), «Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials», *PloS One* 8, e59872.

CAPÍTULO 3

PECULIARIDADES DEL ASMA PEDIÁTRICA

MARIANO CUBERO SÁNCHEZ Y LUZ MARÍA MARTÍNEZ PARDO
*U.G.C. Pediatría Hospital Universitario Materno-Infantil de Jaén.
Unidad de Neumopediatría*

1. Introducción

En medicina los conceptos a través del tiempo se van matizando, asegurando o negando, según el nivel de estudios evidentes que en las distintas etapas llevan a un consenso científico. Un concepto ejemplo, entre otros, de este devenir lo tenemos en el ASMA, iniciando por un principio de bronco-constricción, que deriva hacia la inflamación, o de inflamación que induce a la bronco-constricción, tal bamboleo de ideas, está hoy en periodo de redefinición.

El asma es una patología crónica, detalle que la población no llega o no quiere comprender con respecto a la edad infantil y preferentemente el enfermo escolar y adolescente que no concibe la enfermedad como una situación de su vida, en ella destaca la inflamación tanto celular como de sus mediadores y la hiperreactividad, con la participación en mayor o menor intensidad de la constricción bronquial.

Sus síntomas, expresión clínica de fisiopatología, como las sibilancias, propias de la primera infancia, disnea como consecuencia, presente en todas las etapas, tos, más propia de etapas posteriores y en la edad prepupal y pupal la

opresión torácica que se confunden o se magnifica con la condritis propia de esos periodos de crecimiento.

El niño, o mejor dicho la edad pediátrica, es en principio sencillamente EVOLUCIÓN, es decir una situación siempre cambiante, por lo que es difícil estructurar algo fijo dentro de la patología infantil, dado que lo que hoy se manifiesta con una sintomatología, en el curso de unos años no será así y de igual manera un conjunto de síntomas y signos hoy se refieren a un cuadro patológico pero que al paso del tiempo no siempre será este cuadro. A todo esto se añaden los múltiples variantes de la normalidad, que sobretodo, en la primera infancia, neonato y lactante, confunden fisiología adaptativa y patología.

Si juntamos las dos reflexiones en la patología asmática, tendríamos que decir con Maimónides que el ASMA no es un todo sino un conjunto de todos que tienen un común denominador, la inflamación bronquial, o más bien una respuesta desordenada de expresión inflamatoria en la vía aérea única, a esas “Asmas”, dependientes de determinaciones genéticas y factores ambientales y sus PECULIARIDADES, se expresan claras diferencias entre el adulto y el niño, incluso en los distintos periodos pediátricos.

Intentaremos desarrollar de un modo genérico los datos más característicos en esa diferencia y las causas de la misma,

- valorando su base anatómica,
- su función en las distintas etapas,
- las propiedades de sus fenotipos,
- las características en el diferente modo de abordar el diagnóstico de la patología,
- así como los alternativos tratamientos y metodologías de los mismos según sea niño o adulto y en las edades pediátricas.

2. Peculiaridades de la anatomía

El parto da la señal de salida de la maquinaria respiratoria, invirtiendo la oxigenación centrípeta y pasando a la centrífuga, de oxigenarse a oxigenar, aireando todo el árbol bronquial desde la vía superior, completando la vía única respiratoria.

Es decir que el sistema respiratorio es uno de los sistemas tardíos del ser humano, que hasta su nacimiento no ejecuta su función, no teniendo un periodo de

adaptación embrionario-fetal como otros sistemas, por lo que la susceptibilidad es mayor con respecto al exterior así como al interior que precisa una correlación no mantenida hasta el momento natal.

La inflamación y la infectividad es escasa y mal estructurada en el inicio de la vida extrauterina, siendo en el aparato respiratorio un hito importante que se suma a las “peculiaridades” del mismo, configurándolo de un modo específico en cada persona y matizando su carga genética.

Esta vía única emergida del parto se inicia con la nariz, con sus fosas nasales, abiertas al exterior por la narinas mirando casi hacia el frente, de un modo primario, para mayor aireación, que va descendiendo con el paso de los años, haciendo de esta estructura anatómica, imprescindible para la respiración del lactante y pequeño infante (respiración nasal), exclusiva en esta época para hacer compatible respiración y succión. (Figura 1).

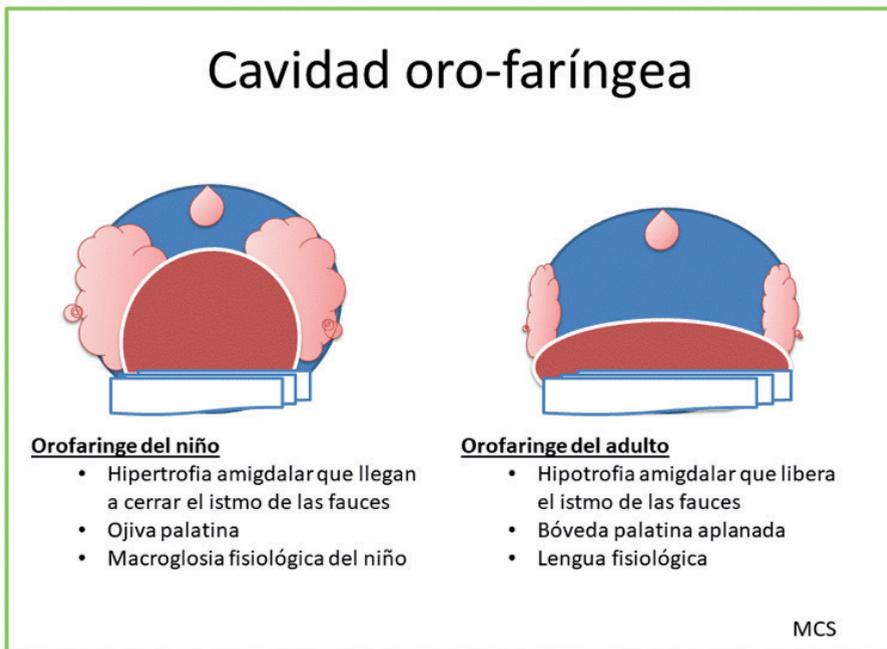


Figura 1. Diferencias anatómicas en la cavidad naso-faríngea.

Es “peculiar” en este periodo la comunicación directa de la vía superior, con oídos (trompas de Eustaquio) de un modo muy horizontalizado y de corto espacio, condición favorecedora de infecciones óticas o presiones mucosas en el oído interno; ojos (conducto naso-lagrimal) y faringe (coanas), con posterior aireación, mediante las fosas nasales, de los senos paranasales. Con capacidad olfatoria, de humidificación, más escasa en su inicio y básica en su madurez y de producción de moco, como barrera defensiva y causa primaria de dificultad respiratoria en el lactante.

Faringe y más la cavidad orofaríngea está dominada en la etapa pediátrica temprana por la hipertrofia amigdalal y adenoidea, fisiológicas, propias del anillo defensivo de Waldeyer, así como el grosor y potencia muscular de la lengua, necesarios para la buena succión, motivo que permite no olvidarnos de la ojiva palatina, que eleva el suelo de las fosas nasales estrechando el espacio.

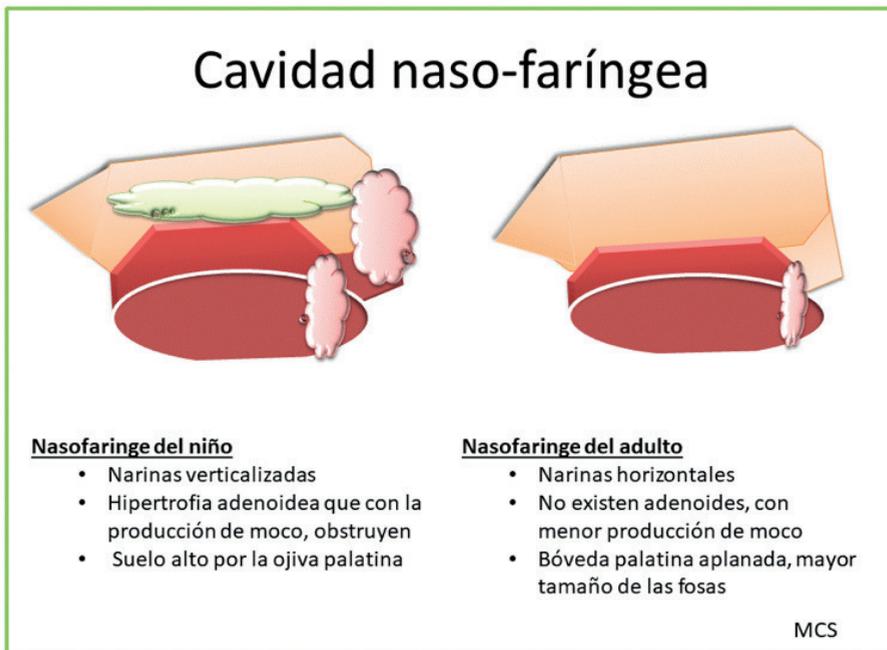


Figura 2. Diferencias anatómicas en cavidad oro-faríngea.

Por consecuencia la vía aérea superior, si bien parte de estructuras embriológicas diferentes a la inferior, presenta hasta la etapa prepuberal estructuras que posteriormente se atrofian o cambian de dirección anatómica, conforman espacios nuevos, que van a modular las vías inferiores, pasando de una respiración exclusivamente nasal a compartida oro-nasal (Figura 2).

A final del primer mes embrionario el aparato digestivo da a luz el sistema pulmonar, el tubo laringotraqueal y la posterior bifurcación de los dos grandes bronquios desde la carina, así paulatinamente se irán moldeando los lóbulos pulmonares, los dos izquierdos y los tres derechos, llegando a las semanas vitales en las que los bronquiolos terminales con sus estructuras alveolo-capilares. A partir de este periodo, aproximadamente a las 36 semanas, hasta los 3 años, en la llamada fase alveolar, la función respiratoria tiene el inicio de su realidad. El lecho alveolar sufre en los primeros años de vida un proceso de hiperplasia y posteriormente, hasta los ocho años, una fase de hipertrofia.

Laringe corta, en forma de embudo, con epiglotis que protege la aspiración proveniente de la succión, pero poco hábil en evitar el micro-reflujo fisiológico, con estructura cartilaginosa en crecimiento, inicialmente mantenida débil, laringomalacia no patológica.

Tráquea corta en evolución que rápidamente termina en la carina, con un escaso diámetro.

El asma tiene dos expresiones simplistas pero específicas, que repercuten en la anatomía de vía aérea única, la hiperproducción de moco y la inflamación macroscópica. Las dos inducen a una mayor y fácil obstrucción, aunque sea menos llamativo el proceso inflamatorio las dimensiones al ser más reducidas hace progresión geométrica los resultados obstructivos, que además con el aumento de moco lo multiplica y se hace en la primera etapa de vida actor esencial, una obstrucción de fosas nasales se expresan como dificultad respiratoria aguda. (Figura 3).

No se puede olvidar la evolución en el niño de la motilidad ciliar, la escasa capacidad inmunológica, la pobre distensibilidad pulmonar que facilita la atelectasia, la mayor necesidad de oxígeno que se divide por dos en la edad adulta en volumen, así como la variedad de frecuencia respiratoria según edades, de más a menos.

De la misma forma, la caja torácica blanda, define la sintomatología en las crisis asmáticas frente a la posición de las costillas y la debilidad muscular. La respiración eminentemente abdominal del preescolar se constituye en torácica en la edad escolar.

De unos 40 a 50 millones de alvéolos se pasa a los 8 años a multiplicarse por 10, de unos 200 gramos de peso total pulmonar a unos 1100 gramos en el adolescente y adulto.

Todos estos elementos evolutivos y particulares, definidos por expresión génica, se ven con mayor susceptibilidad por parte de la agresión externa, infecciosa y/o ambiental.

En conclusión estas características del niño, **de tamaño general, tanto longitudinal como de anchura de las vías, presión variable, por los diámetros en las mismas, distensión de la caja torácica por la elasticidad de cartílagos y músculos, lentitud ciliar, barrera productiva defensiva escasa de la mucosa y la capacidad de REMODELACIÓN de la vía aérea**, hacen que los procesos inflamatorios y de hiperreactividad bronquial presenten respuestas clínicas muy distintas al adulto y de igual forma actitud desigual con respecto a los tratamientos farmacológicos y al grupo de fármacos y modos de administración de los mismos. (1,2)

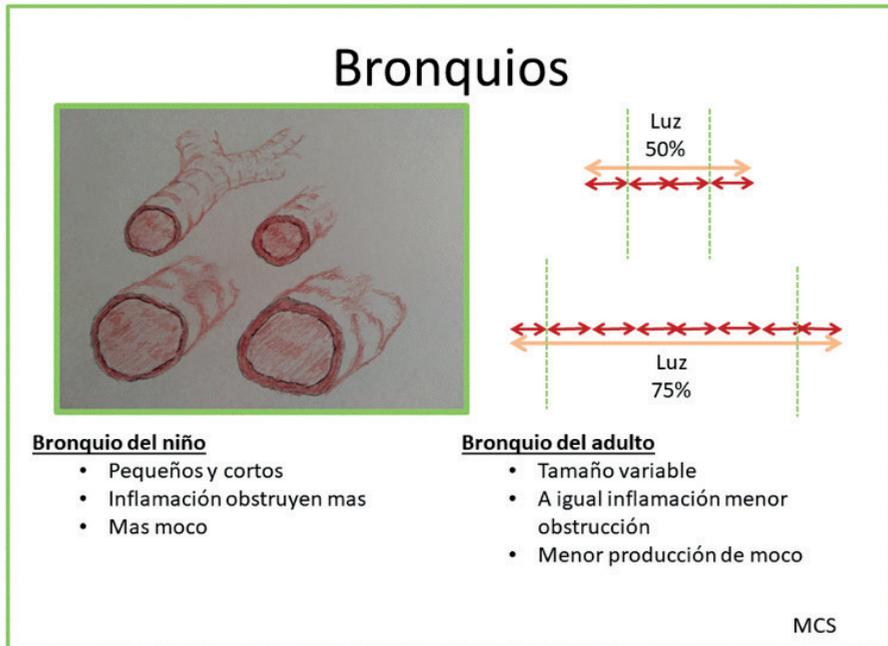


Figura 3. Diferencia general de bronquios normales e inflamados.

3. Peculiaridades de su causalidad

El asma es una enfermedad de predisposición y de alteración, es decir que estando en el sello genético de determinados niños, el ambiente externo o interno va a desencadenar su manifestación clínica en la etapa correspondiente, unas veces en la primera infancia, en la edad escolar, pubertad, o su manifestación es en la edad adulta. Pero en otras ocasiones es por alteración, al ser un cuerpo en evolución y como antes hemos referido en especial e sistema respiratorio, la agresión, también externa o interna, alteraran su respuesta a la inflamación con remodelación de la vía aérea inferior.

Luego podemos hablar en un gran “peculiaridad”, que el asma es una enfermedad de alto porcentaje pediátrico que evoluciona e incluso desaparece su sintomatología en la edad adulta, siendo en menos ocasiones su aparición inicial o su expresión clínica en edades adultas. (3)

Además del origen poligénico-ambiental y las distintas edades de presentación de la clínica es de resaltar las diferentes respuestas a los fármacos, de todas estas “peculiaridades”, aparecen los FENOTIPOS en pediatría que intentan clasificar los distintos niños con características afines, con intención de poder definir los tratamientos oportunos para cada grupo así como predecir un futuro evolutivo de la patología según la población. (4,5)

Fenotipos como expresión de las SIBILANCIAS en las distintas edades y su futura evolución:

- Sibilancias precoces, previas a los 3 años, edad en la que inician su desaparición, por lo que las incluimos dentro de una transitoriedad, no atópicas, IgE y neumalergenos negativos, con IPA francamente negativo, con IPA negativo.
- Sibilancias persistentes, superando la edad temprana y elongándola hasta más de los seis años y llegando a los 13, no base atópica, con IPA negativo.
- Sibilancias a diferencia de las anteriores, aunque pueden y se suelen iniciar en la edad temprana, persisten pasada la pubertad, tienen IgE elevada y test cutáneos positivos, es decir IPA positivo,

IPA es el índice predictivo de asma, que nos organizan grupos de patología que nos ayudan en la sistematización del asma, con dos criterios mayores y tres menores, que ayudan según se cumplan o no, la orientación o no atópica del asma.

Las primeras, aunque con función pulmonar inicialmente disminuida mejora antes de los 13 años y la últimas se mantiene en un ritmo bajo en las edades mayores, siendo inicialmente normal. (6,7)

La GINA y la GEMA como consensos mayoritariamente asumidos en el manejo y control del asma, inicialmente en el adulto y en las últimas revisiones, con sus propuestas propias de la edad pediátrica, se basan en cierto modo en estos Fenotipos propuestos, ya en los últimos años del siglo pasado, por los macroestudios de seguimiento de Tucson. (Figura 4)

El consenso Practall, en la primera década de este siglo, relacionando tipificación y respuesta terapéutica en mayores de dos años, identifica tres grupos etiológicos y con su propio tratamiento. (Figura 4)

No sintomatología entre periodos clínicos

- Asma inducida por virus.
- Asma inducida por el ejercicio .

Si existencia de sintomatología entre periodos clínicos

- Asma inducida por alérgenos (6)

En el asma de adulto, hasta hace pocos años era una interpretación exclusivamente etiológica, extrínseca o intrínseca o según gravedad y sólo con intención de orientar de modo general la farmacopea a utilizar. Sólo en los últimos años la Neumología ha decidido elaborar fenotipos y sub-fenotipos para clasificar el asma, basándose en los mismos criterios pediátricos, la sintomatología específica, factores desencadenantes y los moduladores inflamatorios. (Figura 5)

Es destacable que las estructuras de FENOTIPOS se van unificando tanto en el adulto como en el niño, llevándonos a un control del SINDROME ASMÁTICO.

4. Peculiaridades diagnósticas

El diagnóstico de asma es fundamentalmente clínico y su confirmación viene determinada por los estudios de función pulmonar, de forma que la presentación clínica junto con la demostración de una obstrucción reversible al flujo aéreo constituiría la base diagnóstica. (8)

PECULIARIDADES DEL ASMA PEDIÁTRICA

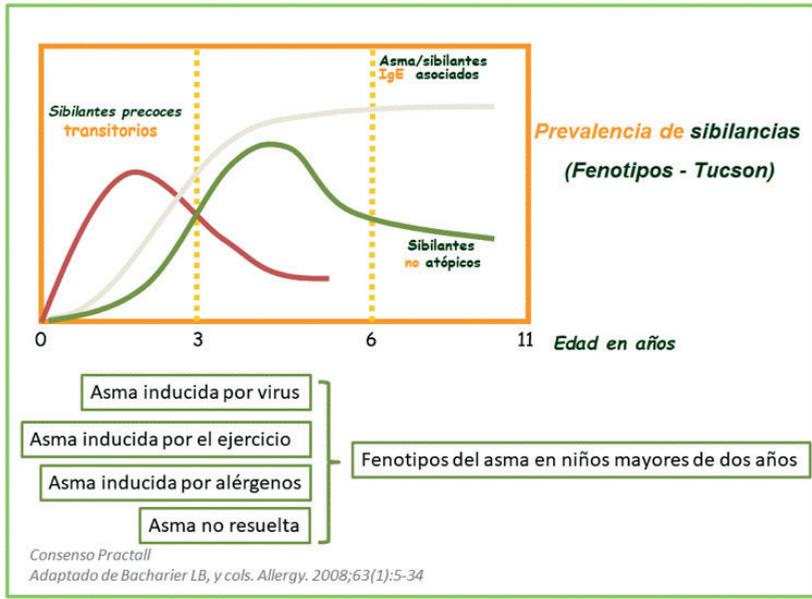


Tabla I. Categorías potenciales de asma del adulto en función de los fenotipos clínicos/fisiológicos

Fenotipos clínicos o fisiológicos	Características fenotípicas más destacadas
Edad de comienzo	Inicio precoz (< 12 años), más probabilidad etiología alérgica, más eczema, mejor evolución funcional antecedentes familiares asma
Nivel de gravedad/control	Asma grave: < atopía, < función pulmonar, historia de neumonía, frecuentes exacerbaciones graves
Predisposición a exacerbaciones	OCFA, tabaquismo, sinusitis crónica, RGE, obesidad, intolerancia a AINES, disfunción psicosocial (ansiedad, depresión, dificultades para acceder a los cuidados sanitarios), inadecuado control de su asma
• Exacerbación casi-fatal	Pobre control del asma, no cumplimiento de la medicación y escaso uso de esteroides inhalados
Resistente a esteroides	Puede darse en todos los grados de severidad, más frecuente en graves. Ausencia eosinófilos, aumento neutrófilos
Persistencia OCFA/remodelado	Comienzo en edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad
Otros fenotipos propuestos recientemente:	
• Reversibilidad obstrucción-HRB	BR positiva: mayores niveles posteriores de FEV1. BR persistente a pesar del tratamiento: peor pronóstico (menor FEV1) y peor evolución clínica Grado HRB infancia relación con peor pronóstico posterior
• Atrapamiento aéreo	Forma de asma grave. Factores relacionados: mayor duración del asma, historia de neumonía, altos niveles de neutrófilos en la vía aérea, descenso FEV1/FVC y atopía
• Obesidad	Peor control de la enfermedad, más síntomas, formas más graves

OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; RGE: reflujo gastroesofágico; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; BR: broncorreversibilidad (prueba broncodilatadora); FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HRB: hiperreactividad bronquial; FEV1/FVC: relación FEV1 y capacidad vital forzada (FVC).

F.J. Álvarez Gutiérrez.- Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo. Neumotur

Figuras 4-5. Distintos fenotipos pediátricos y del adulto.

De acuerdo con esto en el proceso diagnóstico hay que diferenciar:

4.1. Diagnóstico clínico: basado en la historia clínica completa, comenzando por los antecedentes del propio paciente (historia de dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis alérgica, episodios previos de sibilancias e inicio de los mismos), familiares (antecedentes de asma o rinitis alérgica) así como hábitos higiénicos y estilo de vida (medio rural o urbano, convivencia con mascotas, tabaco en domicilio).

En cuanto a la clínica del paciente cabe destacar como síntomas sugestivos (1) de asma la existencia de tos, sibilancias audibles, disnea y opresión torácica (ésta última principalmente en niños mayores y adolescentes). La tos es la forma de presentación más frecuente en la infancia, siendo generalmente de carácter irritativo, en accesos y predominantemente nocturna. Un paciente que haya presentado tres o más crisis de broncoespasmo, independientemente de la edad, debe ser sometido a estudio. También, se debe considerar una única crisis de características graves, o dos crisis que precisen ingreso. Es importante destacar que dicha clínica puede presentarse en las distintas edades pediátricas asociada a diferentes desencadenantes como son las infecciones (predominantes en lactantes y preescolares), ejercicio físico (asma inducida por ejercicio), contaminantes(tabaco, pólenes), alimentos o incluso emociones. (9)

4.2. Diagnóstico funcional: nos sirven para confirmar el diagnóstico, cuantificar la severidad de la enfermedad, monitorizar su evolución y objetivar respuesta al tratamiento. (Figura 6)

4.2.1. ESPIROMETRÍA: constituye, al igual que en la etapa adulta, la técnica de referencia para establecer el diagnóstico funcional de asma, al evidenciar una obstrucción al flujo aéreo de carácter reversible en estos pacientes. De acuerdo con esto podríamos decir que en todo niño con clínica compatible con asma debería completarse el estudio con una espirometría y un test de broncodilatación. Sin embargo hay que tener en cuenta dos cosas: por un lado la capacidad de colaboración del niño, condicional a la edad del mismo, siendo difícil su realización en menores de 4 años. Y por otro, el hecho de que la mayoría de los niños con asma tienen un FEV1 dentro de los valores

de referencia, incluso en las formas moderadas o graves, por lo que, aunque contribuye al diagnóstico, su normalidad no lo excluye.

La mayoría de niños a partir de los 5-6 años pueden realizar bien una prueba espirométrica siguiendo unos estándares establecidos de aceptabilidad y reproductibilidad (mismos criterios que en los adultos). Si bien ya hay propuestas de modificación en dichos estándares (disminuir tiempo espiración forzada a 2-3 sg, y valores más laxos de reproductibilidad en las curvas), con el objetivo de adaptarlos a la población pediátrica y aumentar el porcentaje de preescolares capaces de realizar una espirometría valorable. (10, 11,12)

En estos niños la obstrucción al flujo viene determinada por un cociente FEV1/FVC < 80-85%, considerando prueba de broncodilatación positiva cuando el incremento del FEV1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12 %. Existe ya estudios que sitúan el punto de corte en un 8% del valor basal y un 9% del teórico, por lo que pudiera ser que éste criterio se modifique en un futuro próximo (2). Con respecto a la interpretación de los valores hay que señalar que éstos deben correlacionarse con los estándares existentes para la edad, sexo, talla o peso, no siendo valorable si la referencia tomada es la de población adulta.

En preescolares existen estudios en población española estableciendo los valores espirométricos de normalidad en estos niños, pero a pesar de que la prueba puede realizarse de forma adecuada en edades tempranas, la formación específica del personal y el tiempo requerido son limitaciones a tener en cuenta.(5) Es por ello que el diagnóstico de asma en estas edades se basa fundamentalmente en la historia clínica del paciente.

Cuando hay dudas diagnósticas, como por ejemplo sintomatología poco evidente, o pacientes con clínica compatible pero con espirometría normal con broncodilatación negativa, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio (12) son de especial interés. Esta última es de elección al ser sencilla de realizar y presentar una alta especificidad para el diagnóstico de asma, especialmente asma inducida por ejercicio. En la interpretación de la misma se considera positivo el descenso porcentual del 13-15% del FEV1 tras el ejercicio respecto al valor basal.

4.2.2. OTRAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR: son más complejas, requieren material específico y personal especializado. Además precisan

al menos de la colaboración pasiva del paciente. Se basan fundamentalmente en la medición de la resistencia de la vía aérea destacando entre ellas la oscilometría forzada por impulsos (IOS), la medida de la resistencia por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo- volumen a volumen corriente o la medida de las resistencias por pletismografía. Estas pruebas suelen realizarse en consultas especializadas en centros de referencia de neumología pediátrica con fines, no sólo ya diagnósticos, sino también experimentales.

4.2.3. MARCADORES DE INFLAMACIÓN PULMONAR: Fracción exhalado de Óxido nítrico (FeNO): se considera un marcador indirecto de inflamación eosinófila, aunque no de forma exclusiva, y por tanto su elevación se asocia con asma atópico. Como indicaciones principales destacan:

- Diagnóstico de asma: contribuye a ello junto con las pruebas de función pulmonar si bien no existen evidencias suficientes para su uso rutinario en el diagnóstico de asma
- Seguimiento y monitorización de respuesta a tratamiento: las determinaciones seriadas en un mismo paciente con variaciones a lo largo del tiempo son indicativas de falta de control de la enfermedad o escasa adherencia al tratamiento, de modo que el ascenso en sus niveles más de un 60% entre dos controles, aun encontrándose el paciente asintomático se considera factor predictor de empeoramiento clínico inminente. Si el paciente se encontraba con tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados, la elevación de FENO implica que el paciente no está recibiendo dosis suficiente de tratamiento o, lo que es más común, que no está siguiendo él mismo o la técnica inhalatoria es inadecuada.

Como valores de referencia se muestran en la tabla encontramos: (Figura 6).

4.2.4. OTRAS PRUEBAS DISPONIBLES: se utilizan para llevar a cabo el diagnóstico etiológico y diferencial, con el fin de discriminar otras posibles causas del cuadro obstructivo y orientar su etiología. Dentro de ellas destacan (13):

- Hemograma con recuento de eosinófilos: la presencia de eosinofilia sugiere asma alérgica, si bien no es específica de éste.
- IgE sérica total: suele estar elevada en niños con atopía, pero no es patognomónica (aparece elevada también en infecciones víricas, parasitarias, fúngicas, inmunodeficiencias, etc.). Sus valores normales no lo descartan.

Tabla 2.7. Perfil general de interpretación de la FE_{NO} según presencia o ausencia de síntomas y según propósito de diagnóstico o de seguimiento en niños

	FE _{NO} < 20 ppb	FE _{NO} 20-35 ppb	FE _{NO} > 35 ppb	PROPÓSITO
Síntomas presentes ≥ 6 semanas	Inflamación eosinofílica improbable; considerar otros diagnósticos; beneficio con GCI improbable.	Evaluar contexto clínico. Monitorizar la FE _{NO} a lo largo del tiempo.	Inflamación eosinofílica presente; probable beneficio de GCI.	DIAGNÓSTICO
En presencia de síntomas	Posibles diagnósticos alternativos. Beneficio con GCI improbable	Exposición a alérgenos; dosis inadecuada de GCI; pobre adherencia; corticorresistencia	Exposición a alérgenos; mala técnica o adherencia; dosis inadecuada de GCI; riesgo de exacerbación; corticorresistencia	MONITORIZACIÓN
En ausencia de síntomas	Adecuar dosis de GCI; buena adherencia; descender gradualmente dosis de GCI	Adecuar dosis de GCI; buena adherencia; monitorizar FE _{NO}	La suspensión o descenso de GCI podría producir recaída; mala adherencia y técnica.	

GCI: glucocorticoides inhalados. FE_{NO}: fracción exhalada del óxido nítrico
 # Se refiere a tos y/o sibilancias y/o disnea

Adaptado de la Guía Española para el manejo del asma versión 4.4

Figura 6. Interpretación del FE_{NO}.

- Pruebas alérgicas: orientadas hacia el diagnóstico etiológico del asma alérgica, destacando principalmente los Test cutáneos y la determinación de IgE específica en suero.
- Test cloro en sudor: debería realizarse en todo paciente con síntomas respiratorios crónicos con el objetivo de descartar fibrosis quística, ya que hay casos con clínica obstructiva .Por otro lado hay que añadir que dichos pacientes presentan además mayor incidencia de atopia y asma.
- Alfa-1 antitripsina: útil en aquellos casos en los que el diagnóstico de sospecha es un déficit de alfa-1 antitripsina, aunque son pocos los pacientes que debutan con clínica obstructiva.

4.2.5. PRUEBAS DE IMAGEN PULMONAR: destacando por su accesibilidad la radiografía de tórax. No está indicada de forma rutinaria en la evaluación del paciente con asma, salvo dudas diagnósticas, sintomatología

atípica o falta de respuesta a tratamiento. Es normal en los periodos intercríticos de asma y, durante la crisis, puede ser normal o mostrar signos de atrapamiento aéreo, atelectasias o infiltrados difusos.

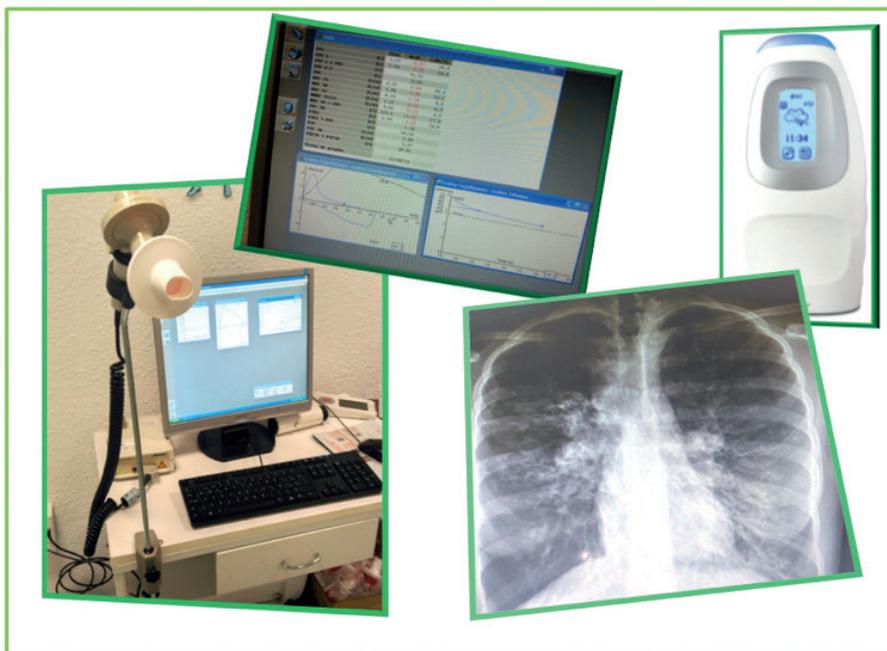


Figura 7. Diagnóstico funcional, inflamación y de imagen.

5. Peculiaridades en el tratamiento y farmacopea.

El asma infantil aumenta su prevalencia en los últimos años y más en el primer mundo, de un modo lento pero continuado, pero con mejores y efectivos tratamientos sabemos que se puede controlar un 90% de los enfermos, en cambio cada día se cumplen peor los ítem de mejoría, por lo que no se cumple el auto-control, ni la evitación y no se maneja correctamente los fármacos.

Es decir existen pilares fundamentales, en general, en el manejo terapéutico del asma, la EDUCACIÓN y la FARMACOPEA. Aquí las “peculiaridades” del niño se acentúan, pues no nos dirigimos sólo a una focalidad particular del

enfermo, sino que tenemos que englobar el ambiente, dividiendo la responsabilidad entre nuestro control, el niño y el cuidador del niño, personaje que en ocasiones es difícil identificar, la estructura actual de la sociedad no lleva siempre a los padres a ser los encargados del menor, son los abuelos, o los empleados de hogar, o el cuidado compartido de los tutores legales los que llevan el peso de la terapia del niño, o a veces tenemos que evidenciar en el enfermo la responsabilidad del tratamiento, por ser el más capacitado para abordarlo. (14)

Esta patología, como en todas las crónicas, reside el éxito médico en el control de la misma, así como la prevención de las exacerbaciones y en nuestro caso el lograr la mejor función pulmonar antes de la edad diana decreciente de los 18 años, con el menor riesgo, y para dicho éxito lo importante es la constancia y la adaptación. De nuevo volvemos a la dificultad de no tratar o tratarse sólo al paciente sino al conjunto de componentes, por lo que hay que controlar a todos en su medida.

Escalonar el tratamiento basándonos en los síntomas, referidos de una forma coordinada y coincidente en algunas ocasiones por enfermo y ambiente (personas de quien depende) pero en la mayoría de las veces la percepción de dichos síntomas no es la misma, no pudiendo evaluar adecuadamente la respuesta terapéutica, no pudiendo controlar bien la situación clínica.

Razón por lo que la EDUCACIÓN se instaure como valor más importante casi que la FARMACOEPIA. La Educación incluye el inculcar el autocontrol, la comprensión de la patología, el porqué de las cosas, la necesidad de lo preventivo, la metodología de realización de las técnicas, la evitación de irritantes y todo en doble versión y con pactos. (15)

Las “peculiaridades” de la farmacopea vienen dadas por dos vías distintas pero confluentes, el estudio de los fármacos en la pediatría y la posibilidad de administración de los conocidos en el niño, con su respuesta según edades.

Un problema que se ha encontrado siempre la industria farmacéutica ha sido la dificultad o imposibilidad de realizar investigación en el niño por problemas éticos, y la necesidad de trasponer los resultados de lo ocurrido en los adultos, con su posterior homologación en la respuesta clínica. Es decir actuar más de un modo empírico o por experiencia, conllevando un retraso en la instauración de tratamiento generalmente valioso, que acentúan el interés y necesidad de los factores de evitación y de cuidados fisiológicos.

Los fármacos en el asma tienen un problema añadido, no sólo de dosificación sino de modalidad de administración y metodología de la misma. Más la deficiente existencia de receptores en las edades tempranas, para determinadas sustancias.

Por dichas razones cuando se inicia el tratamiento no tenemos pocas evidencias en nuestras manos, primero las guías farmacológicas de las mismas empresas, nos lo dejan a nuestro albedrío en épocas tempranas de la Pediatría, cuando precisamente el mejor hacer en el tratamiento va a minimizar la aparición de la sintomatología, “tratamientos tempranos y acertados, hacen que el asma no tenga manifestaciones clínicas”. (16)

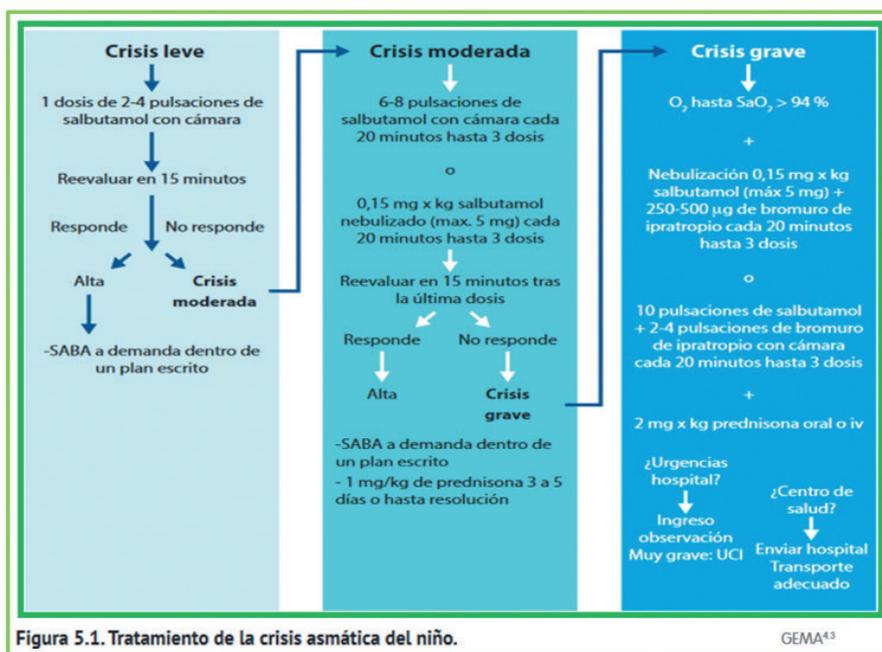


Figura 8. Tratamiento de la crisis asmática del niño.

El salbutamol está indicado en el tratamiento de la exacerbación, es el primer fármaco en todas las guías prácticas en las crisis de broncoespasmo. Según la indicación de la industria farmacéutica se emplea en el adulto, adolescente y

niños con edades comprendida entre 4 y 11 años, en los menores a los 4 años no hay dosis recomendada, si bien se ha visto que responden a la misma dosis que en los mayores de 4 años, no hay evidencia de acción terapéutica en los menores de 6 meses.

Otro broncodilatador, el Bromuro de ipatropio, no es recomendado en menores de 6 a. y se suele asociar a los Beta adrenergicosantes, como único interés terapéutico, como facilitadores de absorción de estos, y en los últimos pasos del tratamiento escalonado.

Los Corticoides orales, si están evidenciados tanto su acción antiinflamatoria como el gran veto que tiene el pediatra para actuar, sus efectos secundarios en la recurrencia, que nos llevan a tener en mente siempre la balanza de la necesidad y la prudencia, en el momento de administrar.

Estos apuntes son sólo para lo básico en el tratamiento de la crisis asmática, sin olvidarnos de las Xantinas y por supuesto de la oxigenoterapia. Más difícil viene el tratamiento de base, los estudios en los niños son tardíos y sus niveles de seguridad no evaluables a no tener hasta pasados los años resultados considerados como claros. (Figura 8)

El fármaco inicial para el tratamiento antiinflamatorio en el asma son los corticoides inhalados, en el nuestro medio pediátrico son principalmente la Budesonida y la Fluticasona, en el primer con dosis de 200 a 400 mcg al día en los niños entre 2 y 7 años y en los mayores de 200 a 800 mcg al día, en dosis cada 12 h, en los menores de 2 años, pero siempre mayores de 6 m las dosis son similares a los de dos a siete, en el resto no hay evidencia ni conocimiento de su validez de actuación. La misma reflexión, sólo que con dosis medias, ocurre con Fluticasona.

Además de las dosis algo indefinidas, sus efectos secundarios, todavía a pesar de estar en las dos décadas de experiencia, no están definidos o no quieren estar definidas por su afectación sobre la línea de crecimiento del niño

Los antileucotrienos, el otro actuante en la inflamación y alternativa y/o coadyuvante de los corticoides inhalados tiene su indicación a partir de los seis meses, en granulados, 4 mg como el Montelukast. A partir de los 2 años, en comprimidos, de 4 mg, hasta los 5 años, y los mayores hasta los 14 años, comprimidos de 5 mg. Aquí los efectos secundarios nadan entre la poca relevancia como en la clara patología alérgica o psicotrópica.

Si pasamos a niveles de tratamiento superiores, tras aumentar dosis de los corticoides inhalados y/o haberlos combinados con los antileucotrienos, tenemos

la mezcla de corticoides y LABA de media y larga acción, como son el Salmeterol/propionato de fluticasona, o Formeterol/Budesonida, que no son recomendados en menores de 4 años, y en dosis controladas.

El futuro del tratamiento, sobre todo del asma de difícil control va por los moduladores de la IgE o acción específica en otros pasos de la cascada inflamatoria. Los primeros, como el omalizumab, sólo se pueden administrar a los mayores de 12 años, o a los de 6 años con consentimiento y tras años de lucha clínica experimental, de hechos consumados, los segundos no están aprobados si bien se está iniciando su experimentación.

La inmunoterapia como ayudante tiene que estar en manos de especialista en asma inducida por neuroalergenos, no recomendada a menores de 6 a 4 años.

Pero si las dosis nos ponen cortapisas a nuestra actuación sobre el enfermo infantil, los efectos secundarios o de seguridad de los medicamentos nos alertan, se añade la metodología de administración. (17,18 ,19 ,20)

Tabla 5.2. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño menor de 3 años

		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 β_2 -adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide. *Fuera de indicación. GEMA^{4,3}

Figura 9. Variabilidad de tratamientos en las etapas pediátricas.

Tabla 5.3. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años.

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
<p>Grado de control + - Grado de control</p>	<p>Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.</p>	1	Sin medicación de control	<p>Broncodilatador acción rápida a demanda</p>
		2	GCI dosis baja o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	
	<p>Control ambiental.</p>	4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	
		5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, teofilina o tiotropio	
		6	GC oral omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

GEMA^{4,5}

Figura 10. Tratamiento en mayores de 3 años.

Y aquí volvemos a las primeras PECULIARIDADES de la anatomía del niño, dada que el modo de administrarlos va a depender de las estructuras y de su funcionalidad. (Figuras 9 y 10)

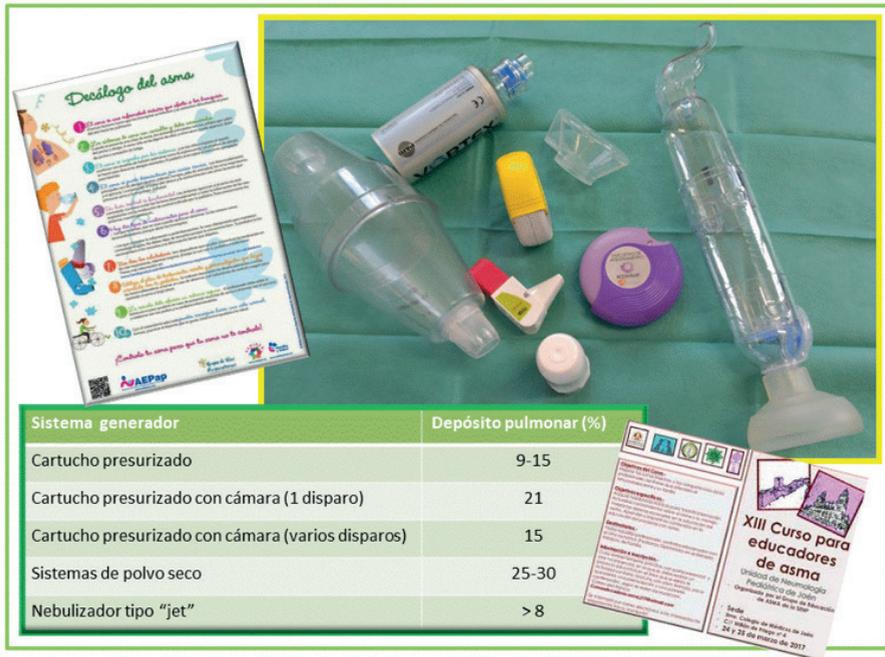
Así las dosis, no dependerán solo del número de receptores, sino de los impedimentos que amígdalas, ojiva palatina y lengua pondrán a las partículas inhalatorias, haciendo que el depósito final sea en ocasiones un 17% de lo administrado, por lo que hay que regular lo que das personalizándolo con las estructuras anatómicas. Destacable es el evaluar la mayor intervención de la respiración nasal y la naso-oral.

Por tal razón las cámaras espaciadoras, las mascarillas naso-orales, son aparataje innato del niño asmático, que se deben manipular con metodología exacta, para poder relacionar, presión inhalatoria, llanto y respiración.

La dificultad de dosis evidente, su no claro secundarismo, su específico manejo hace del asma del lactante, del escolar, el asma inducida por virus, por esfuerzo, atópica, etc...peculiar con respecto al adulto.

Toda razón, de este complejo mundo terapéutico, destaca un punto en común y básico la Educación como única posibilidad cierta de éxito en el manejo del asma

Toda instauración de tratamiento es más o menos complicado en cualquier clínica, pero más en el asma, por necesitar la complicidad con el paciente, llegando a altos niveles de complejidad en el niño por sus factores propios y por la consecuencia social, tanto directa como indirecta, aquí sí sería oportuna la célebre frase de “yo y sus circunstancia”.



Sistema generador	Depósito pulmonar (%)
Cartucho presurizado	9-15
Cartucho presurizado con cámara (1 disparo)	21
Cartucho presurizado con cámara (varios disparos)	15
Sistemas de polvo seco	25-30
Nebulizador tipo "jet"	> 8

XIII Curso para educadores de asma
 Unidad de Neumología
 Hospital de Jorán
 Organizado por el Departamento de Neumología
 de ASES de la UPEL

Señala:
 Calle Calles de Madrid de Jorán
 C/ Calle de Jorán nº 2
 24 y 25 de marzo de 2017

Figuran 11. Educación y automanejo.

6. Conclusiones

- El niño por principio, es una persona con cualidades diferenciales a la del adulto.
- Su anatomía no sólo tiene variantes, sino que es distinta.

- Su fisiología funcional es en evolución ascendente, con capacidad de remodelación.
- Su patología se puede estructurar y se debe según sus fenotipos y sus genotipos.
- El diagnóstico de la patología es eminentemente clínico, con apoyo en la función en los menores mayores.
- El tratamiento precisa del arte pediátrico y de metodología específicas de administración.

7. Bibliografía

- 1) CLAUDIA GARRIDO GALINDO, et al. (2007) «Diferencias anatómicas y endoscopias entre la vía aérea del niño y del adulto» Rev. Inst. Nacional Enfermedades Respiratorias México. Volumen 20. N.º 2 Abril-Junio pag 142-148
- 2) CARLOS A. ASENJO, et al. (2017) «Características Anatómico-funcional del aparato respiratorio durante la infancia» Rev. Med. Clínica Condes-Vol 28 (1) pag 7-19
- 3) JAMES G. MARÍN, et al. (2017) «Fenotipos del asma, ¿son importantes?» Archivos Bronconeumología Vol 53 (4) : 177-179
- 4) ANGEL LOPEZ-SILVARREY, et al. (2012) «El asma en la infancia y adolescencia» Fundación BBVA; Fundación María José Jove
- 5) DONALD PAYNE, et al. (2017) «Fenotipos del Asma Infantil. Neumología Pediátrica» pag 59-62
- 6) S. GARCÍA DE LA RUBIA, et al. (2012) «Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico, y clasificación» Pediatría Integral ; XVI(2): pag. 117-130
- 7) J.A. CASTRO-RODRIGUEZ, et al. (2009) «Epidemiología del asma y las sibilancias en pediatría» en Perez Yarza E.J. (coord) Tratado de Neumología Infantil (2ª edición) Sección 7. Asma 31 pag 645-654
- 8) ERNESTO SÁNCHEZ SÁNCHEZ, et al. (2017) «Actuación en el niño preescolar con sibilancias recurrentes» Protocolos diagnóstico terapéutico pediátrico. Neumología Pediátrica (SENP) Vol 1 : 265-271
- 9) J. SIRVENT GÓMEZ, et al. (2009) «Etiopatogenia fisiopatología y diagnóstico del asma» Tratado de Neumología Infantil (2ª edición) Sección 7. Asma 32 pag 655-680.

- 10) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA. 4.3 (2018) Diagnóstico pag 37-64
- 11) GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE ASMA INFANTIL. (2014) «Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil» Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco OSTEBEA. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- 12) ARETS HGM, et al. (2001) «Forced expiratory manouvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?» Eur Respir J; 18: 655-60.
- 13) PÉREZ-YARZA EG, et al. (2009) «Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS /ERS: estudio CANDELA» An Pediatr (Barc).; 70: 3-11.
- 14) C. TROYANO RIVAS; , et al. (2015) «Aportación de la guía GEMA 4.0 al asma infantil (Revisión)» Rev. De patología respiratoria. Vol 18 mº 3 Julio-Sep pag 107-113
- 15) MAITE CALLÉN BLECUA, et al. (2017) «Manejo integral del asma» A.E.P. ap (de) Curso de actualización Pediátrica . Madrid Lua Ediciones 3.0 pag 503-512
- 16) J.R. VILLA ASENSI, et al. (2009) «Tratamiento del asma» en Perez Yarza E.J. (coord) Tratado de Neumología Infantil (2ª edición) Sección 7. Asma 34 pag 687-714
- 17) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA. 4.3 (2018) «Tratamiento del asma del niño» pag 103-114
- 18) GRUPO DE TRABAJO PARA EL CONSENSO SOBRE TRATAMIENTO DEL ASMA INFANTIL. (2007) «Consenso sobre el tratamiento del asma en Pediatría» Vol 67(3): 253-273
- 19) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (2019) «Adults, Adolescents and Children 6 years and older» Sección 1 pag 13-40
- 20) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (2019) «Children 5 years and younger» Sección 2 pag 99-128
- 21) J.M. ROMÁN PIÑAMA, et al. (2009) «Educación y autocuidados en el asma» Tratado de Neumología Infantil (2ª edición) Sección 7. Asma 37 pag 747-774.

CAPÍTULO 4

INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENOS PARA EL ASMA BRONQUIAL

ALFONSO MIRANDA PÁEZ
*FEA Alergología Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga*

1. Introducción

El tratamiento inmunoterápico, o inmunoterapia (IMT) con alérgenos inhalantes, aeroalergenos (AA) en las enfermedades respiratorias alérgicas, fundamentalmente de Rinoconjuntivitis y/o Asma Bronquial, consiste en la adecuada administración, de cantidades crecientes de extractos de alérgenos, lo que en la actualidad se puede llevar a cabo por vías diversas, en pacientes afectos de estas patologías, desencadenadas por la inhalación de esos alérgenos, con la finalidad, de conseguir modificar la respuesta del paciente a tales AA, lo que traduce, en una mejoría clínica de la enfermedad, en muchas veces la curación.

El Asma Bronquial es una enfermedad inmunológica de las vías aéreas (VA), que se caracteriza por una inflamación crónica de las mismas, y por Hiperreactividad Bronquial, en íntima relación con una muy compleja red de células del sistema inmune, resultado directo de la genética individual y su interacción con el medio ambiente (aeroalérgenos, agentes infecciosos y contaminación) y cuyos síntomas son episodios de sibilancias, sensación de dificultad para respirar, tos y constricción torácica.

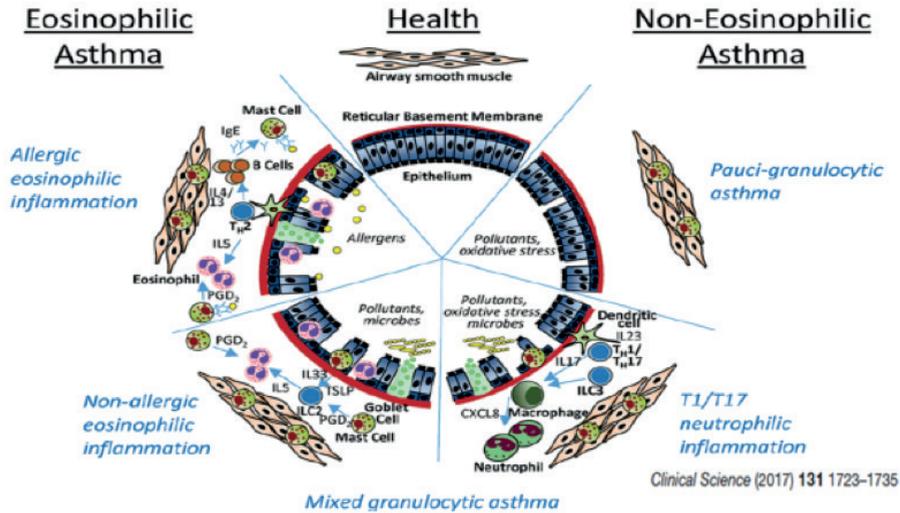


Figura 1. Se aprecia una síntesis delo fundamental de la patología del asma, así como los fenotipos y endotipos fundamentales. En la mayoría de los casos se trata de una inflamación alérgica en mayor o menor grado eosinofílica; existiendo a veces inflamación mixta, y más raramente Asma con predominio de inflamación neutrofílica, incluso pauci-granulocítica , con poco componente de células inflamatoria.

En el asma, existe un componente inflamatorio, con variabilidad en cuanto al tipo de células inflamatorias implicadas, como se puede observar en Figura 1, donde tal vez se haya querido simplificar demasiado. El tipo de inflamación más frecuente es la llamada T2 alta, donde el perfil dominante es la presencia de eosinófilos, y de citocinas IL4- IL-5 IL-13 producidas por Linfocitos TH2; en la gran mayoría de los casos, la sensibilización a aeroalérgenos (ácaros del polvo domestico, pólenes, epitelios, mohos), juega un papel etiológico fundamental. Como podemos apreciar en la figura 1 hay muchas variedades de patrones de inflamación predominante, hasta llegar, al asma cuya inflamación es tipo T1, neutrofílica, siendo los Neutrófilos los protagonistas y la IL-17 la citokina importante, incluso hay casos con muy poco componente inflamatorio, denominándose, Asma pauci-granulocítica. (1)

Los factores que pueden desencadenar mayor o menor numero crisis de broncoespasmo y sus subsiguientes ingresos hospitalarios a veces, en los pacientes asmáticos son variados, desde las infecciones respiratorias por virus, incluso

bacterias, hasta incluso una menor tasa de exposición solar (2), a este respecto hay un estudio reciente que demuestra que a mayor exposición solar menor número de ingresos, en niños. La exposición a aeroalergenos, sigue constituyendo lo más importante. Cuando los alérgenos son inhalados por la vía respiratoria, penetran a través de las mucosas nasal y bronquial, lo que en individuos genéticamente susceptibles, con la colaboración indispensable de las células dendríticas (DC), auténticos directores de todo este proceso, 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 la 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 combinasen con esas moléculas de IgE ya fijadas en los mencionados receptores.

En los últimos 100 años se han venido sucediendo con carácter creciente, la realización de ensayos clínicos de inmunoterapia con aeroalergenos (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. (3)

Desde principios del siglo XX, sin haber sido descubierta aún la IgE, Inmunoglobulina responsable por excelencia de la patología alérgica respiratoria, por el matrimonio japonés Ishizaka en 1966, 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.(4) Desde entonces 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.

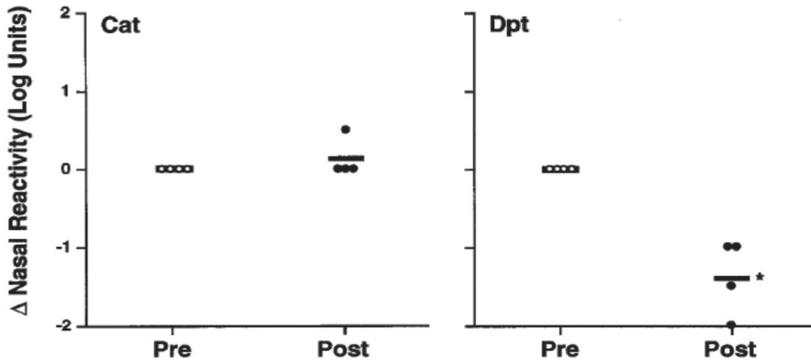


Figura 3. A las 4 semanas, ya alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la reactividad nasal, valorada por test de provocación nasal, disminuye significativamente ($p < 0.001$) con ácaros, y no gato (extracto con el que no fueron tratados).

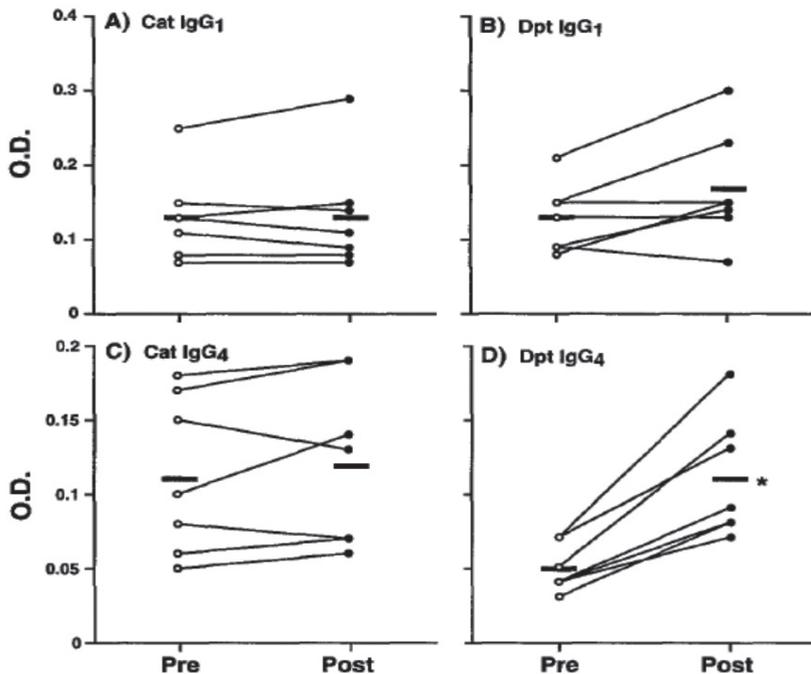


Figura 3. Notable aumento de IgG1 e IgG4 (Ac bloqueantes) específica a ácaros y no a gato ($p < 0,001$).

A nivel sérico se detecta un aumento de producción de anticuerpos IgG4 contra el alérgenos con el que fueron tratados los pacientes. (Figura 4).

En unos de los primeros ensayos clínicos realizados en pacientes asmáticos por alergia a los ácaros del polvo domestico con alergóide , también se pone de manifiesto como un mecanismo de acción principal, la disminución de la hiperreactividad de la mucosa bronquial, tanto especifica como inespecifica.(9)

Tal como se puede apreciar en la figura 5, la exposición de forma natural a aeroalergenos es en pequeñas cantidades, lo que conduce a “sensibilización”, tras procesamiento del mismo por las CD, en inducción de respuesta TH2, que en resumen es la “respuesta alérgica”. Ahora bien 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 (CT reg), fundamentales para inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box protéin 3) en su membrana. Pero hoy día se ha demostrado que las propias CD en la IA, producen las mencionadas moléculas FOXP3, que desarrollan su efecto inhibitorio sobre la señal de transcripción STAT6 de membrana, que facilitarí la producción de IL-4, que a su vez abre el paso a la producción de IgE específica; la acción supresora de estas moléculas producidas por las CD sobre la respuesta alérgica se ha demostrado recientemente en ratones sensibilizados con ovalbumina. (4,5,18)

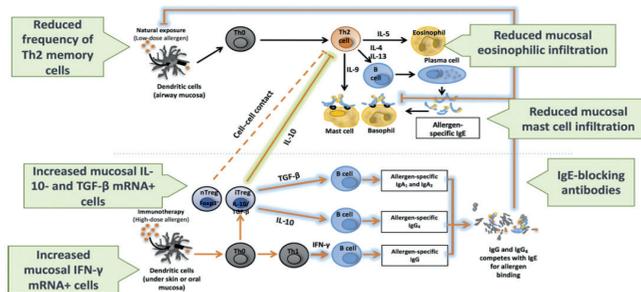


Figura 5. Mecanismos de acción de la IA. Señalados con grandes flechas en verde , los sitios de acción de acción inhibitoria de la IA , en las respuesta alérgica. Otro mecanismo demostrado de acción de IA ,es inducción de apoptosis ene los linfocitos TH2, contribuyendo de esas manera también a la tolerancia al alérgeno(5). Esto es en resumen la esencia de lo que ocurre, naturalmente con la participación de una compleja red de moléculas efectoras e inhibitorias, que podemos ver en la figura 2.(ref hoffman.).

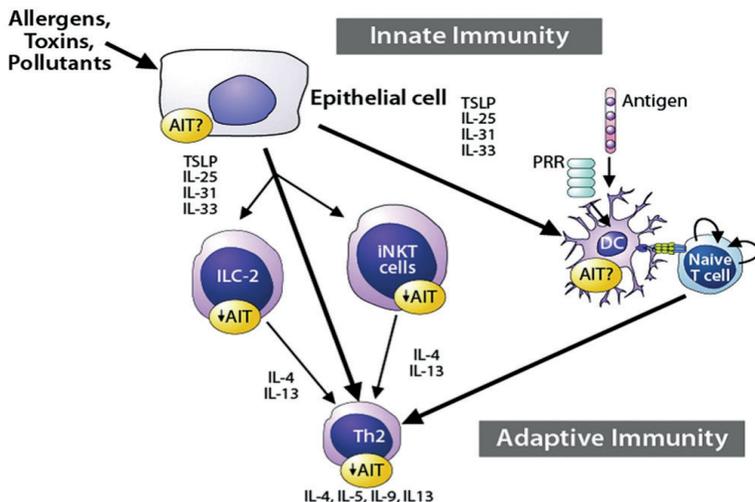


Figura 6. las células Epiteliales del árbol respiratorios juegan un importante papel, produciendo citoquinas altamente proinflamatorias y que colaboran con otras contribuyendo a la respuesta inflamatoria junto a INKT cells-Celulas Natural Killer- y a ILC-2 -Células Linfoides innatas.

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 consecuencias a medio y largo plazo.(6)

Otro mecanismo de acción demostrado en la IA, es la inducción de apoptosis en los linfocitos TH2, lo que junto con los mecanismos vistos anteriormente, contribuye a inducir tolerancia inmunológica al alérgeno. (7)

3. Eficacia de la IA en el Asma Bronquial alérgica

En los últimos dos siglos, la IA en el asma y la rinitis alérgicas, con eficacia; en el curso de los años, diferentes vías de administración se ha venido utilizando, desde la más habituales, subcutánea y sublingual, de amplio uso en la actualidad, hasta

otras, aún en fase experimental como, la vía intralinfática. En la figura 7 puede apreciarse la cronología que ha seguido la IA desde 1911, hasta la actualidad, destacando eventos como su inclusión en la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2008), o la aparición de IA en tabletas (Grazax, extracto de polen de gramíneas, *Phleum pratensis*). (4)

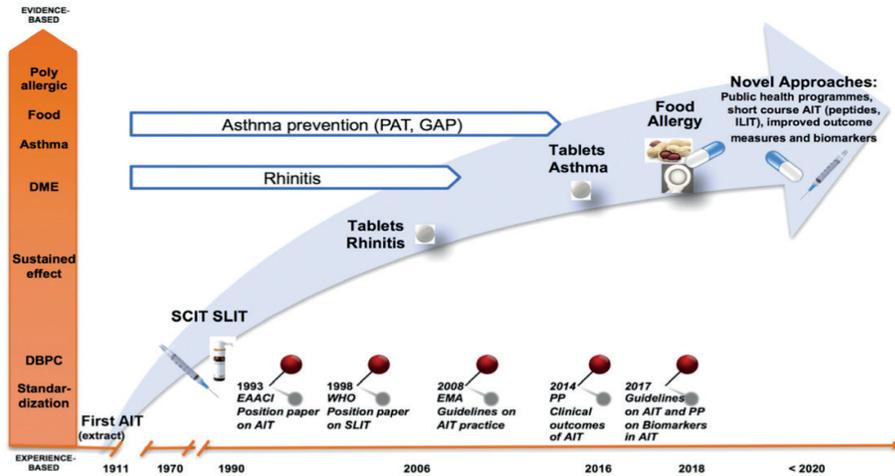


Figura 7. Evolución del IA , con sus distintas alternativas. AIT allergene immunotherapy. DME, disease modifying effect. DBPC , doble ciego comprado con placebo. GAP, estudio de Grazax en la prevención del asma. EMA, Agencia Europea del Medicamento. EAACI, Academia Europea de Asma y alergia. ILIT, inmunoterapia intralinfática. WHO, Organización Mundial de la Salud.

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, acerca de eficacia seguridad, de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). (4)

La mayoría de los estudios de eficacia están realizados con pólenes de gramíneas y ácaros del polvo doméstico, pero los hay prácticamente con todo tipo de aeroalérgenos. Muy recientemente se ha demostrado la eficacia en pacientes con rinitis y asma por sensibilización a *Alternaria*, de IMT con Alt a1, alérgeno mayor de este mohó y con importante reactividad cruzada con otros muchos. (19)

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la IA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa revista de Neumología, *American Journal Respiratory Critical Care 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, y así como en los requerimientos de medicación antiastmática por parte de los pacientes (15).

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 (7) incluye 88 ensayos clínicos, con 3792 pacientes asmáticos, y realizados con ácaros (41), pólenes (27) epitelios (10) hongos (2) y látex (2), y algunos con varios alérgenos (16).

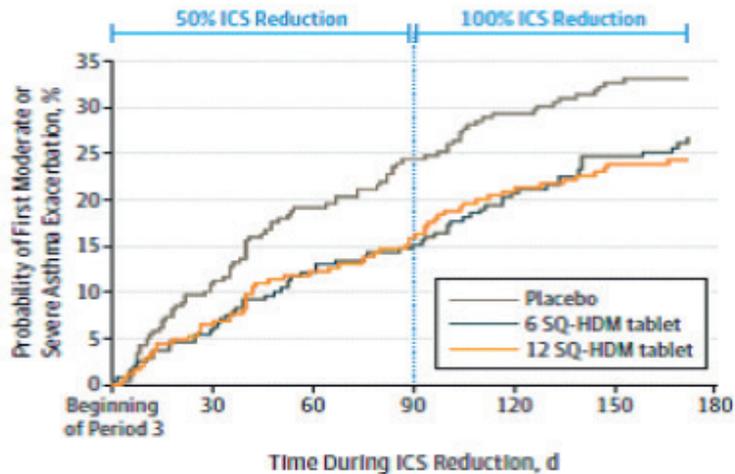
La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alergénicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alergénicos modificados (Alergoïdes, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad 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 y uso de medicación (9).

Un aspecto bastante importante acerca 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 que en estas fases tempranas de crecimiento, tiene acción negativa, como se sabe (10).

La IA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia, así recientemente en un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo doméstico 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. (11)

Este estudio, deberá ser incluido como un acontecimiento de la mayor importancia, en la historia de la IA, dado que por primera vez, tras la publicación del mismo la GINA (Global Initiative for Asthma), incluye y recomienda la utilización de IA en el asma moderada y leve, en su actualización de 2017. (17)

Figure 2. Probability of Having the First Moderate or Severe Asthma Exacerbation in the Full Analysis Set



No. at risk							
Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-HDM tablet	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-HDM tablet	248	228	214	207	189	180	121

ICS indicates inhaled corticosteroid. The biological activity of the house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet is related to the activity of the allergens and is expressed in the unit SQ-HDM. At the end of the 6-month efficacy assessment period, the 6 SQ-HDM and 12 SQ-HDM tablets significantly reduced the risk of a moderate or severe asthma exacerbation compared with placebo (hazard ratios: 0.69 [95% CI, 0.49-0.96] for the 6 SQ-HDM group, $P = .03$, and 0.66 [95% CI, 0.47-0.93] for the 12 SQ-HDM group, $P = .02$; absolute risk for first exacerbation: 24% for the 6 SQ-HDM group [$n = 62$], 24% for the 12 SQ-HDM group [$n = 59$], 33% for the placebo group [$n = 83$]; risk difference vs placebo: 9% [95% CI, 1%-15%] for the 6 SQ-HDM group and 10% [95% CI, 2%-16%] for the 12 SQ-HDM group). There was no significant difference between the 2 active groups (hazard ratio, 0.96 [95% CI, 0.68-1.37], $P = .84$).

Figura 8. 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.

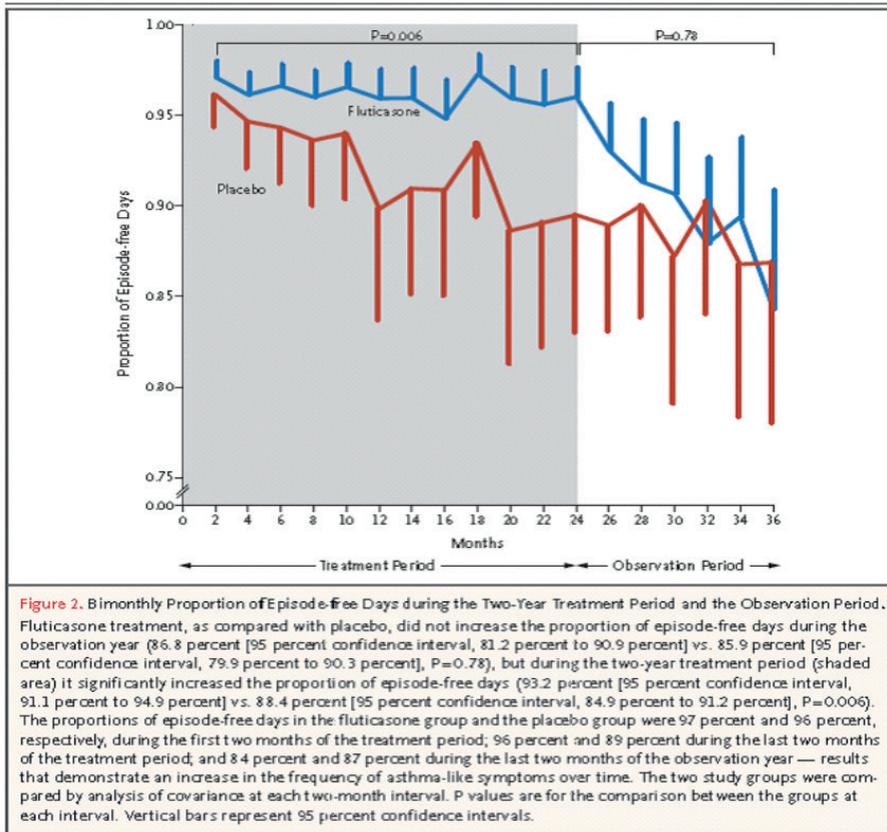


Figura 9. En esta grafica se aprecia como cuando cesa el tratamiento corticoide, la mejoría en cuanto a proporción libre de síntomas asmáticos, disminuye hasta ser similar a la del placebo.

El tratamiento con corticoides inhalados, en cambio no modifica la evolución del asma; contribuyen notablemente al control del asma mientras los utiliza el paciente; en este sentido, en un estudio de seguimiento de 285 niños asmáticos durante dos años, la notable mejoría alcanzada por el grupo tratado con fluticasona, en ese periodo en referencia con el grupo control, desaparece tras dejar el corticoide, asemejándose al grupo tratado con placebo. (8)

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 asma la cronicidad implica aumento de exacerbaciones responsables de remodelado de la vía aérea, que conduce a un 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 a los alérgenos 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 pacientes asmáticos alérgicos son leves (en más del 80% de los casos) o moderados, y con un tratamiento inmunoterápico bien indicado, dejarían de serlo.

También hay que saber que la IA en la actualidad es mucho mejor que hace décadas, disponiendo de extracto mejores, como los polimerizados o Alergoides, que, conservando su inmunogenicidad, para estimular a los linfocitos, y modificar su respuesta, han perdido una buena parte de su alergenidad, con una reducción muy importante de efectos adversos; además como se ha comentado los tratamientos con tabletas sublinguales son de una eficacia extraordinaria.

5. Bibliografía

- 1) RUSSELL RJ, BRIGHTLING C. (2017) «Review Article Pathogenesis of asthma: medicine implications for precision», *Clinical Science* 131, pp. 1723–1735.
- 2) DAVIES R, GILCHRIST F, SAUNDERS A et als. (2017) «Annual hospitalization rates for children with asthma are inversely associated with total hours of sunshine in English regions», *Clinical & Experimental Allergy* 47, pp. 838-840.

- 3) 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.
- 4) DURHAM S, LEUNG D. (2011). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *J Allergy Clin Immunol* 127 pp:3-7.
- 5) LIU XY et als. . (2017) «Forkhead box protein-3 (Foxp3)-producing dendritic cells suppress allergic response», *Allergy* 72, pp. 908–917.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Guilbert T, Morgan W, Zeigert R, et als. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool children at High Risk for Athsma. *N Engl J Med* . 2006;354:1985-97.
- 9) 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(9), pp.1178-1183.
- 10) 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(5), pp. 942-949.
- 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(16), pp. 1715-1725.
- 12) CALDERON, M. A., et als. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy*, 67(3), pp.302-311.
- 13) 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.
- 14) LACK G., NELSON H., AMRAN D. et als. (1997) «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells», *J Allergy J Immunol* 99, pp. 530-8.

- 15) 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.
- 16) ABRAMSON M.J., (2005). «Inyection allergen immunotherapy for asthma (Rew) », *The Cochrane Collaboration*.
- 17) *Global Initiative for Asthma 2017*; Box 3-5(1/8).
- 18) HOFFMANN H.J., et als (2017). «Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy», *Allergy* 72, pp. 1022-34.
- 19) TABAR A.I., et als. (2019). «Double-Blind, randomized, placebo-controlled tria of allergen-specific immunotherapy wirh the major allergen Alt a1», *J allergy Clin Immunol* 144, pp. 216-23.

CAPÍTULO 5

UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON ASMA

ANA MARÍA CARRILLO COLMENERO,
CARMEN MARÍA ESCOBEDO ARAQUE
Y MARÍA DEL CARMEN ORTIZ PEGALAJAR

*Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario de Jaén*

1. Anatomía radiológica del tórax normal

La radiografía de tórax es la prueba de imagen más utilizada por los clínicos y **la primera prueba diagnóstica en patología torácica** debido a sus características (accesible, rápida, baja radiación, barata) y a la información que aporta de las distintas estructuras de la caja torácica, ayudando, junto con la historia clínica y la exploración física, en el diagnóstico de distintas patologías.

Sin embargo, se trata de una prueba cuya interpretación es compleja, siendo el primer requisito para una correcta valoración el conocer la **anatomía radiológica del tórax normal**.

En este apartado presentamos una descripción radiológica simple de la anatomía torácica básica que debemos conocer, siguiendo un orden con el que nos aseguramos repasar todo lo fundamental, a modo de **lectura sistemática** de la radiografía de tórax. Proponemos una manera sencilla de hacerlo, si bien no existe una sistemática de lectura universal, debiendo cada uno desarrollar su propia estrategia.

Antes de comenzar, conviene siempre **verificar los datos del paciente**, comprobando nombre, apellidos, edad y fecha de la radiografía a valorar. También revisaremos si se dispone de radiografías previas con las que comparar.

A continuación, evaluaremos la **calidad técnica de la imagen**:

- **Visualización de todas las estructuras:** la radiografía debe comprender desde los senos costofrénicos hasta los vértices pulmonares.
- **Orientación:** comprobar las marcas derechas/izquierdas, si las hay.
- **Proyección:** identificar si se trata de una radiografía frontal antero-posterior (AP) o postero-anterior (PA). La proyección habitual en adultos es la PA en bipedestación, pero algunas realizadas de forma urgente o en pacientes con limitaciones son AP en decúbito supino. En Pediatría se realiza AP y muchos niños tendrán además los brazos hacia arriba, al ser sujetados por los padres. En adultos se debe añadir, siempre que sea posible, una proyección lateral. En niños se evita realizar más de una proyección para minimizar la radiación. En proyección AP en decúbito supino hemos de tener en cuenta que existirá magnificación de la silueta cardíaca y mediastino, las clavículas se proyectarán más altas (a la altura de los vértices pulmonares), clavículas y costillas se visualizarán más horizontales y la inspiración habitualmente será menos profunda, dando un aspecto más denso a los pulmones.
- **Centraje:** en una radiografía bien centrada, los extremos mediales de las clavículas deben estar equidistantes a la apófisis espinosa vertebral localizada entre ellas. Una clavícula más cerca que la otra indicará que el paciente está rotado, pareciendo el pulmón de ese lado más denso.
- **Penetración:** los cuerpos vertebrales deben verse tenuemente a través de la sombra cardíaca. Si se ven con demasiada claridad, la radiografía está muy penetrada, pudiendo pasar desapercibidas lesiones de baja densidad. Si no se ven, la radiografía está poco penetrada, apareciendo los campos pulmonares falsamente densos.
- **Grado de inspiración:** contar el número de arcos costales por encima del diafragma, siendo lo normal ver 6-7 arcos anteriores o 9-10 posteriores. Si se ven más, puede existir hiperinsuflación. Si se ven menos, el paciente no habrá realizado una inspiración completa y debemos valorar el corazón, la trama vascular, los diafragmas y los pulmones teniendo esto en cuenta. La radiografía rutinaria de tórax se realiza en inspiración.

Después, podremos ya analizar las distintas **estructuras anatómicas**, valorando su integridad, simetría y densidad. Hemos de tener en cuenta que las **densidades radiológicas básicas** que podemos identificar (de mayor a menor atenuación: metal, calcio, agua, grasa y aire) son las que determinan en gran parte las estructuras anatómicas que se distinguen en la radiografía de tórax, en base a las diferencias o similitudes entre ellas. Se pueden clasificar de la siguiente manera:

1.1. Estructuras extrapulmonares

1.1.1. Esqueleto óseo

- Las **costillas**: visibles en toda su longitud, con disposición horizontal los arcos posteriores y disposición oblicua los anteriores. En condiciones normales, seguiremos bien la cortical de cada una, sin interrupciones. El extremo anterior costal está unido a los cartílagos costales. La calcificación de los cartílagos costales es muy frecuente, produciendo imágenes que se superponen en el parénquima pulmonar, sin significación patológica.
- Las **clavículas**: se superponen al campo pulmonar de los vértices pulmonares. A veces pueden ocultar patología pulmonar, que se descubre al realizar una proyección lordótica.
- El **esternón**: se identifica mejor en la proyección lateral, visible en toda su extensión. Dependiendo de la edad, podemos ver unidas o no sus diferentes partes (manubrio, cuerpo y apófisis xifoides). En proyección frontal sólo se identifica en algunas personas el borde superior y lateral del manubrio y las articulaciones esternoclaviculares.
- Las **escápulas**: si la radiografía no está bien realizada desde el punto de vista técnico, la sombra de las escápulas tanto en PA como en AP se superpone al parénquima pulmonar y el borde medial de estas se proyecta sobre el campo pulmonar superior y medio, no debiendo confundirse con lesiones pleurales o de partes blandas. En la proyección lateral se ven como dos líneas oblicuas verticales por detrás de la tráquea o superpuestas a la columna.
- Los **húmeros**: incluidos parcialmente.
- La **columna vertebral**: dorsal y región inferior de la columna cervical. Se valora alineación y altura de los cuerpos vertebrales. En la proyección

lateral se visualizan mejor, debiendo ser menos densos a medida que descendemos en la columna dorsal.

1.1.2. Partes blandas: incluyen piel, tejido celular subcutáneo y músculos. Algunas estructuras de estos componentes pueden verse a modo de sombras o líneas:

- Las **mamas:** se muestran como unas sombras o aumento de densidad en las bases pulmonares en la proyección frontal, no debiendo ser confundidas con condensación pulmonar. Los pezones o mamilas suelen localizarse en el 5º espacio intercostal en la línea medio claviclar, siendo simétricos, redondeados y con bordes bien definidos; a veces pueden confundirse con nódulos pulmonares. Para diferenciarlos se puede repetir la radiografía marcándolos con algún material radiopaco o haciendo proyecciones oblicuas.
- El **cuello y las fosas supraclaviculares:** en personas delgadas podemos identificar unas imágenes lineales que se introducen en el tórax a cada lado hasta unirse a las clavículas, pertenecientes a los músculos esternocleidomastoideos; estos ayudan a conformar las fosas supraclaviculares.
- Las **regiones axilares:** los pliegues axilares, formados por el borde inferior de los músculos pectorales mayores, se observan como una línea descendente que se introduce en cada hemitórax.
- En ocasiones aparecen **pliegues cutáneos** al comprimirse la piel al realizar la radiografía, no debiendo confundirlos con patología. Se observan como imágenes lineales más o menos oblicuas, que habitualmente exceden la pared costal y presentan un margen interno más denso por la superposición de tejidos blandos.
- También debemos estar atentos para no confundir el cabello o lesiones cutáneas con patología pulmonar. Ayuda a evitar errores un examen cuidadoso del paciente antes de realizar la radiografía, la proyección lateral o el marcaje de lesiones.

1.1.3. Cúpulas diafragmáticas:

- Se observan como arcos de convexidad superior continuos, lisos o con lobulaciones.

- El diafragma suele ser visible en proyección frontal en toda su longitud, dividido en dos porciones o hemidiafragmas desde el ángulo cardiofrénico hasta el seno costodiafragmático a cada lado.
- En la proyección lateral el hemidiafragma izquierdo no es visible en su porción anterior, al estar en contacto con el corazón (signo de la silueta); el derecho sí se ve completo. Además, el izquierdo se sitúa sobre la cámara gástrica y acaba en las costillas menos ampliadas. El ángulo costofrénico posterior derecho es más anterior que el izquierdo.
- El hemidiafragma derecho habitualmente se sitúa más alto que el izquierdo, aproximadamente a la altura del 6º arco costal, y el izquierdo un arco costal más inferior. No obstante, también pueden encontrarse a la misma altura e incluso más elevado el izquierdo en individuos normales.
- La distancia entre el hemidiafragma izquierdo y la cámara gástrica no debe ser > 1,5-2 cm.

1.1.4. Abdomen superior (regiones infradiafragmáticas): se incluye su estudio en la radiografía de tórax debido a que hay patologías en dicha localización que pueden simular una patología torácica. Debemos valorar las estructuras que contienen gas:

- Cámara gástrica: si se identifica, es indicativo de que la radiografía se ha realizado en bipedestación. Suele estar aproximadamente a 1 cm del hemidiafragma izquierdo, no debiendo estar a más de 1,5-2 cm.
- Flexuras hepática y esplénica del colon.

1.2. El mediastino

Compartimento delimitado a los lados por ambos pulmones, anteriormente por el esternón, posteriormente por la columna dorsal e inferiormente por el diafragma. Superiormente se continúa con las estructuras del cuello.

Con fines descriptivos y diagnósticos se suele dividir en zonas superior e inferior y este, a su vez, en mediastino anterior, medio y posterior:

- Mediastino **anterior**: espacio que se encuentra por detrás del esternón y por delante de la línea traqueal anterior, silueta cardiopericárdica y vena cava inferior. Incluye la glándula tiroides, el timo, corazón y aorta torácica ascendente, ganglios mamarios internos, venas braquiocefálicas y grasa.

- Mediastino **medio**: entre el límite posterior del mediastino anterior hasta una línea imaginaria 1 cm por detrás del borde anterior de los cuerpos vertebrales. Comprende el arco aórtico, arterias y venas pulmonares centrales, tráquea y bronquios principales, esófago, ganglios linfáticos y grasa.
- Mediastino **posterior**: por detrás del límite posterior del mediastino medio. En él encontramos los cuerpos vertebrales, nervios espinales y sistema linfático.

Muchas de las estructuras mediastínicas tienen densidades similares, no siendo posible distinguirlas en la radiografía; por ello, los contornos del mediastino provienen del conjunto de las estructuras que contactan con pulmón aireado.

1.2.1. El timo

El timo normal suele ser visible en el recién nacido y en algunos lactantes aproximadamente hasta los 2 años de edad. En ocasiones, en adultos persisten restos de tejido tímico normal visibles en la radiografía, que pueden ser interpretados erróneamente como patológicos. El aspecto clásico consiste en una densidad mediastínica anterosuperior bilateral de contornos suaves que se une imperceptiblemente con la silueta cardíaca. Puede adoptar configuraciones variadas con las que se ha de estar familiarizado:

- Signo de la muesca: impresión que produce la prolongación más inferior de los dos lóbulos tímicos.
- Signo de la onda tímica: ligera ondulación del borde lateral del timo por indentación de las costillas adyacentes. Se encuentra muy a menudo en el lado izquierdo.
- Signo de la vela tímica: el lóbulo normal del timo puede tener una forma parecida a una vela. Se aprecia muy a menudo en el lado derecho, pero puede ser bilateral.
- En ocasiones la glándula puede ser muy grande y extenderse hacia arriba a la parte inferior del cuello o profundamente hacia el espacio retroesternal inferior. No debe confundirse con una masa patológica.
- A veces se produce un agrandamiento excéntrico del timo normal, sin desplazamiento de la tráquea.
- Tanto la espiración como la posición supina confieren un aspecto globular a la silueta cardiomediastínica.

1.2.2. La tráquea

Es una estructura tubular con aire en su interior que localizaremos en la parte superior y central, ligeramente lateralizada a la derecha a la altura del cayado aórtico. Finaliza en la carina, donde se divide en dos **bronquios principales**, el izquierdo más horizontalizado y el derecho con una dirección más vertical.

A los lados de la tráquea, en el mediastino superior, podemos ver un aumento de densidad lineal correspondiente a venas en el lado derecho (innominada y vena cava superior) y arterias en el izquierdo (troncos supraaórticos).

1.2.3. El corazón

El diámetro máximo del corazón en adultos debe ser inferior a la mitad del diámetro transtorácico. Esto se valora mediante el índice cardiorácico en la radiografía PA. En los niños el índice cardiorácico es mayor y puede alcanzar hasta 0,6 en neonatos.

Causas de magnificación de la silueta cardiaca que pueden plantear un diagnóstico erróneo de cardiomegalia: proyección AP, proyección PA en espiración o con escasa inspiración, en decúbito supino, o la lordosis forzada.

La **silueta cardiaca** queda definida en la radiografía frontal de la siguiente forma:

- **Borde cardíaco derecho**, de arriba - abajo: vena cava superior, (a la que se superpone a veces la sombra de la aorta ascendente) y aurícula derecha. A veces es posible ver también la vena cava inferior (en el ángulo cardiofrénico). Este borde cranealmente se continúa con un ensanchamiento que corresponde al tronco venoso braquiocefálico derecho.
- **Borde cardíaco izquierdo**, de arriba - abajo: arco (botón) aórtico, tracto de salida de la arteria pulmonar, orejuela izquierda y ventrículo izquierdo. Este borde cranealmente se continúa con un ensanchamiento que corresponde a la arteria subclavia izquierda emergiendo del arco aórtico.
- Entre el cayado aórtico y el tracto de salida de la arteria pulmonar tenemos la **ventana aorto-pulmonar**, un espacio ligeramente cóncavo hacia el pulmón.
- La presencia de abundante grasa epicárdica puede borrar el borde cardiaco a la altura del ángulo cardiofrénico.

En la proyección lateral el componente derecho del corazón es anterior y el izquierdo es posterior:

- **Borde cardiaco anterior:** corresponde al ventrículo derecho. Superiormente, se continúa con el tronco de la arteria pulmonar y el arco aórtico.
- **Borde cardiaco posterior:** formado por protrusiones de la aurícula y del ventrículo izquierdos. En ocasiones se visualiza una opacidad triangular entre el borde posteroinferior cardiaco y el diafragma que representa la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha.

1.2.4. Líneas mediastínicas

Se han descrito distintas líneas mediastínicas que representan los puntos de contacto de algunas de estas estructuras con el pulmón adyacente y cuya distorsión obligaría a buscar patología.

- **Línea paratraqueal derecha:** formada por la reflexión pleural del lóbulo superior derecho en la pared lateral derecha de la tráquea. Es visible en proyección frontal como una línea por existir aire a ambos lados, en la luz traqueal y en el parénquima del lóbulo superior derecho. Es normal hasta 4 mm de grosor, ensanchándose en su parte inferior, a nivel del ángulo traqueo-bronquial derecho, al continuarse con un engrosamiento ovalado correspondiente a la vena ácigos.
- **Línea paratraqueal izquierda:** formada por la reflexión de la pleura del lóbulo superior izquierdo sobre la pared lateral izquierda de la tráquea. Normalmente no se aprecia por la existencia de estructuras vasculares interpuestas entre la tráquea y el pulmón.
- **Línea retrotraqueal (traqueal posterior o traqueoesofágica):** constituida por la reflexión de la pleura del lóbulo superior derecho sobre la pared posterior de la tráquea. Es una línea vertical que se ve en la proyección lateral y cuyo grosor oscila entre 2,5-5,5 mm.
- **Línea de unión anterior (de reflexión pleural anterior):** corresponde a la zona de contacto de las pleuras de ambos lóbulos superiores pulmonares por detrás del esternón. Se observa en proyección frontal como un trazo oblicuo en la línea media por debajo de las clavículas que se dirige hacia abajo y de derecha a izquierda. En condiciones normales no mide más de 1-2 mm de grosor.
- **Línea de unión posterior (de reflexión pleural posterior):** corresponde a la zona de contacto de las pleuras de los lóbulos superiores pulmonares por detrás del esófago. Se observa en proyección frontal como una línea

vertical proyectada sobre la tráquea y por encima de las clavículas. Al igual que la anterior, no mide más de 1-2 mm de grosor.

- **Línea pleuro-ácigo-esofágica:** formada por la interfase entre el pulmón derecho y la reflexión de la pleura mediastínica sobre el esófago y la vena ácigos. Es una línea vertical visible en proyección frontal que se extiende desde la ácigos hasta el diafragma, sobre las vértebras dorsales, con discreta convexidad derecha.
- **Líneas paravertebrales:** corresponden a la interfase formada entre los pulmones y los repliegues pleurales sobre los cuerpos vertebrales. Se identifican a los lados de las últimas vértebras dorsales.
- **Línea aórtica (paraaórtica):** corresponde a la interfase entre la aorta descendente torácica y el pulmón izquierdo. Se extiende desde el cayado aórtico hasta el hiato aórtico.
- **Líneas de la silueta cardíaca:** ya comentadas previamente.

1.3. Los hilios pulmonares

Zonas centrales y mediales por donde las estructuras bronquiales y vasculares pasan del mediastino hacia los pulmones. Se valora el tamaño, situación, densidad y ventana aortopulmonar:

- Deben ser cóncavos y parecidos entre ellos, con similar tamaño y densidad.
- En proyección frontal el hilio izquierdo se suele localizar un poco más alto que el derecho (diferencia < 2,5 cm). En la proyección lateral se produce cierta superposición de ambos hilios.
- De los hilios salen opacidades lineales de densidad agua que corresponden a los vasos. Disminuyen su calibre distalmente, debiendo seguirlos hasta las regiones periféricas. Cuando los vasos cambian de trayecto, los podemos ver como puntos; esto es bastante habitual cerca de los hilios y no debemos confundirlos con nódulos pulmonares.
- También podemos identificar las divisiones bronquiales a partir de los bronquios principales.
- En la proximidad de los hilios algunos signos permiten distinguir las arterias de las venas: las arterias acompañan al bronquio (signo del gemelo) y no así las venas; el origen de las arterias es más craneal que la entrada de las venas al corazón.

1.4. El parénquima pulmonar

Fundamentalmente consiste en aire, radioluciente en las radiografías.

Hemos de realizar una visualización sistemática de todo el **parénquima pulmonar** desde el vértice a la base pulmonar, comparando ambos hemitórax, que deben ser similares en tamaño y densidad.

El conocimiento de la anatomía lobar y segmentaria es fundamental para la interpretación de la radiografía de tórax. El parénquima pulmonar se organiza en 18 segmentos, agrupados en 5 lóbulos:

- 3 lóbulos en el lado derecho: superior (segmentos apical, posterior y superior), medio (segmento lateral y medial) e inferior (segmentos superior y basales anterior, medial, lateral y posterior).
- 2 lóbulos en el lado izquierdo: superior (segmentos apicoposterior, anterior y lingular superior e inferior) e inferior (segmentos superior, y basal anteromedial, lateral y posterior).
- Tanto en la proyección frontal como en la lateral los segmentos se superponen unos sobre otros en ambos campos pulmonares, por tratarse de una representación bidimensional.
- En la proyección lateral hay que prestar especial atención a dos zonas que deben estar más aireadas: el espacio retroesternal y retrocardiaco.

1.5. La pleura

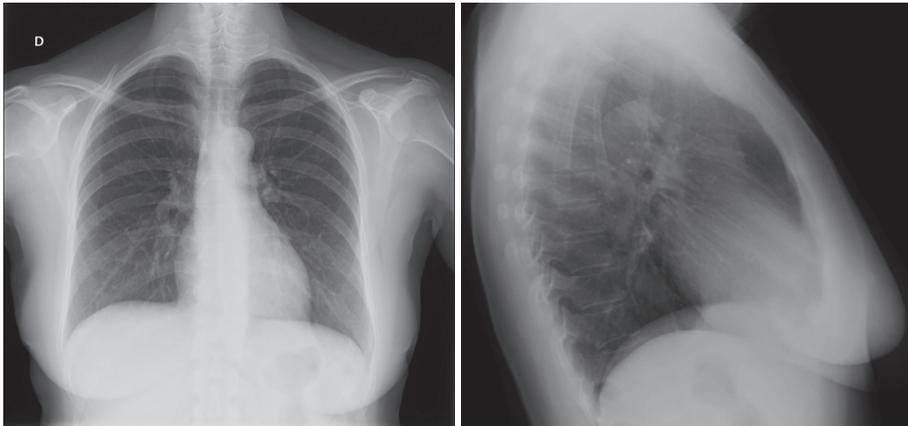
La pleura consiste en dos hojas o membranas finas (parietal y visceral) que se deslizan de forma suave durante la respiración, conformando un espacio virtual entre ambas, diferenciado del espacio extrapleural.

En condiciones normales la pleura no es visible en la radiografía simple de tórax, salvo cuando forma invaginaciones sobre el parénquima pulmonar para dar lugar a las cisuras y el haz de rayos x incide paralelo a su superficie:

- En la proyección frontal se puede observar la **cisura menor**, que tiene una orientación horizontal, partiendo del hilio pulmonar derecho y terminando a la altura de la cuarta unión condrocostal derecha; separa el lóbulo superior derecho del lóbulo medio.
- En la proyección lateral se puede ver tanto la cisura menor como las **cisuras mayores**. Las mayores separan los lóbulos superiores derecho e

izquierdo de los lóbulos inferiores. Una manera de distinguir la derecha de la izquierda consiste en observar que la derecha se fusiona con la cisura menor y la izquierda termina en el diafragma izquierdo.

- En ocasiones no podremos identificar todas las cisuras o no veremos todo su trayecto.
- A veces podemos encontrar **cisuras accesorias** como la ácigos, la cisura accesorio inferior, la accesorio superior y la accesorio menor izquierda.



Figs. A y B. Radiografía PA y lateral de tórax normal de una mujer adulta.



Fig. C. Radiografía AP de tórax normal de un niño.

2. Radiología del asma

2.1. Rayos X del Tórax

El asma es un trastorno del árbol traqueobronquial que se caracteriza por grados variables de obstrucción al flujo aéreo. En la mayoría de los casos el asma se diagnostica antes de los ocho años de edad. Suele haber historia familiar de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Entre los factores precipitantes y agravantes se encuentran alérgenos, infecciones, agentes irritantes, cambios climatológicos, factores emocionales, reflujo gastroesofágico y algunos medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos. La radiografía de tórax basal típica de pacientes con asma evidencia aireación normal o levemente incrementada, mayor definición de las marcas lineales parahiliares y discretos manguitos peribronquiales.

La radiografía de tórax es más útil para excluir cualquier complicación que para el diagnóstico del asma propiamente dicho. Estas complicaciones incluyen atelectasia, neumonía, enfisema obstructivo y fenómenos de bloqueo aéreo (neumomediastino, neumotórax, enfisema subcutáneo). En el asma se debe prestar especial atención a la posibilidad de neumonía. Una buena regla general es que casi todas las opacidades se deben a atelectasias y no a neumonías. Si las atelectasias permanecen durante varios días puede existir infección superpuesta. Aunque hay imágenes que sugieren atelectasia (las opacidades son lineales, múltiples, cambiantes y evanescentes), sólo se tiene certeza diagnóstica cuando la opacidad desaparece sin terapia antibiótica.

Las atelectasias y el enfisema obstructivo guardan relación con el taponamiento mucoso, que empeora con el broncoespasmo agudo o la infección superpuesta del tracto respiratorio bajo. El atrapamiento aéreo localizado se demuestra con fluoroscopia o con radiografías de tórax en espiración. Las complicaciones del bloqueo aéreo se deben a un importante atrapamiento de aire durante los episodios agudos de broncoespasmo. Sin embargo el neumotórax es tan raro en el asma infantil que su presencia aumenta las posibilidades de que las sibilancias se deban a aspiración de cuerpo extraño. Las anomalías de la radiografía de tórax en niños hospitalizados con asma agudo incluyen hiperinsuflación acentuada (67 %), consolidación (21 %), atelectasias definidas (30 %) y neumomediastino (2 %). El neumomediastino se manifiesta por el signo del diafragma continuo, elevación y delimitación del contorno del timo o delimitación de otras estructuras

mediastínicas (aorta, arterias pulmonares principales) por el aire. Puede asociarse a enfisema subcutáneo. El asma es la causa más frecuente de neumomediastino en los niños mayores.

2.2. Tomografía axial computarizada de tórax (TC) y TCAR

En el asma, la TC muestra una serie de hallazgos en la imagen que permiten el diagnóstico diferencial con procesos que simulan asma y el diagnóstico de entidades asociadas. Además, se abren perspectivas futuras en las indicaciones del TC en los pacientes asmáticos.

2.2.1 Hallazgos de la TC en el asma

En un paciente con asma podemos encontrar en la imagen de TC varios hallazgos que se correlacionan con las alteraciones anatomopatológicas que encontramos en estos pacientes (Tabla 1).

Hallazgos de AP	Hallazgos de TC
Edema e inflamación en la pared bronquial: – En vía aérea grande – En pequeña vía aérea	Engrosamiento de la pared bronquial • Alteraciones centrolobulillares • Atrapamiento aéreo
Mayor producción de moco	Impactaciones mucoides
Incremento músculo liso en pared	Disminución de la luz bronquial (hiperreactividad)
Inflamación crónica con destrucción de la capa elástica de la pared bronquial	Bronquiectasias (BQ)
Obstrucción bronquiolar y redistribución del flujo sanguíneo	Perfusión en mosaico
Depósito de colágeno subepitelial, fibrosis y rigidez de la vía aérea	Signos radiológicos de remodelado
Otros cambios del parénquima pulmonar	• Vidrio deslustrado • Enfisema

Tabla 1. Correlación radio-patológica.

2.2.2 TCAR

Dado que el concepto de BQ es eminentemente morfológico, las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en su identificación. Todo paciente con sospecha clínica de BQ deberá realizarse una radiografía de tórax, aunque esta prueba muestra escasa sensibilidad (depende de la técnica empleada, del observador y de la gravedad), aporta imágenes inespecíficas y poca información sobre la extensión de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90 % para el diagnóstico de BQ, así como para valorar su extensión y morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas). Para el estudio de las BQ se recomienda el protocolo descrito por Grenier, cuya principal ventaja es la adquisición de imágenes de alta resolución con una baja exposición a radiación (las imágenes se obtienen usando 1-1,5 mm de colimación a intervalos de 10 mm, en inspiración máxima y con un algoritmo de reconstrucción de alta resolución). Cortes obtenidos en espiración pueden ayudar a valorar el atrapamiento aéreo y las alteraciones en la pequeña vía aérea. Los criterios descritos por Naidich para la identificación de las BQ por TCAR siguen estando vigentes. El signo fundamental es la demostración de dilatación bronquial, tomando como patrón de referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente. Se excluirían las BQ por tracción, que suelen ser secundarias a otra patología pulmonar (generalmente intersticial) y que requieren un manejo diferente. Se han propuesto diferentes escalas o sistemas de puntuación para la evaluación de los hallazgos del TCAR. La más utilizada es la escala de Bhalla, dado que valora de forma detallada la extensión y gravedad de la enfermedad, tiene una buena concordancia interobservador y se correlaciona bien con la clínica y la función pulmonar.

2.2.3 Indicaciones de la TC

La realización de TC está indicada ante sospecha de complicaciones, procesos diferentes o entidades asociadas al asma, y en el asma de control difícil. En el asma de difícil control los hallazgos patológicos más señalados, en comparación las formas más leves son: la presencia de mayor número de neutrófilos, y una mayor inflamación y remodelado (cambios estructurales en la vía aérea central y periférica). Los hallazgos radiológicos más relacionados con remodelado son: engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias (37-65 %), atrapamiento aéreo en espiración, disminución de la atenuación en inspiración (perfusión en mosaico) y enfisema (18 %). La demostración de que en el asma refractario existen

alteraciones reversibles, aunque sean parciales, sería un paso importante en el manejo del grupo de asmáticos con mayor morbilidad.

Otras perspectivas a estudiar son la valoración de la pequeña vía aérea y la respuesta aguda de la vía aérea, tratando de definir el principal lugar de acción de las drogas, la contribución de cada alteración al deterioro funcional en asma y estudios longitudinales y a largo plazo, para determinar los cambios en el asma, comparar estrategias de tratamiento e identificar a los pacientes con más riesgo de alteraciones crónicas.

3. Diagnóstico diferencial

3.1 Pediatría

La hiperventilación se manifiesta radiológicamente por aumento del volumen pulmonar. Los diafragmas están aplanados en las proyecciones anteroposterior (AP) y lateral. Existe aumento de la radiotransparencia retroesternal y convexidad anterior del esternón. El parénquima pulmonar es hiperclaro, sin embargo la hiperclaridad puede ser también causada por un exceso de penetración. La hiperventilación se asocia a un aumento del impulso respiratorio central, a un aumento del flujo aéreo de los pulmones, a obstrucción parcial de los bronquios y bronquiolos o a destrucción del parénquima pulmonar (Tabla 2).

Existen múltiples anomalías que pueden ocasionar enfermedad pulmonar crónica o recurrente en los lactantes y los niños (Tabla 3). Un diagnóstico diferencial extenso es de poca utilidad cuando nos enfrentamos a un caso concreto. El radiólogo debe tener conciencia de la existencia de muchas posibilidades diagnósticas y tener algunos conceptos de aquellas en las que la evaluación radiológica puede conducir a un diagnóstico definitivo o reducir el número de entidades del diagnóstico diferencial. La etiología de la enfermedad pulmonar crónica o recurrente se basa en la correlación de datos clínicos, analíticos y radiológicos. El diagnóstico de ciertos procesos patológicos requiere biopsia pulmonar.

Los instrumentos fundamentales para el diagnóstico son la radiografía de tórax, la revisión de radiografías previas y la esofagografía. Entre las características a analizar figuran: evaluación de la patología macroscópica de la enfermedad, la distribución de la enfermedad, presencia o ausencia de adenopatías y/o de

D. DIFERENCIAL HIPERAIREACIÓN	
Congénita	Fibrosis quística Deficiencia de alfa-1-antitripsina
Inflamatoria	Enfermedad vírica de la vía aérea: <ul style="list-style-type: none"> • bronquiolitis • bronquitis • bronconeumonía Asma
Tumor	Endotraqueal Compresión extrínseca
Varios	Enfermedad cardíaca congénita Enfisema Obstrucción de la vía aérea: <ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo extraño • Anillo vascular • Tumor • Traqueobroncomalacia • Estenosis traqueal Hiperventilación: <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis • Deshidratación • Sepsis Terapia respiratoria Distrés respiratorio del adulto Fístula traqueoesofágica

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de hiperaireación.

D. DIFERENCIAL ENFERMEDAD CRÓNICA PULMONAR	
Aspiración	
Disfunción	Prematuridad, postoperatorio
Intestino anterior	Disfunción, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, anillo vascular, hernia, reflujo, acalasia, paladar hendido,...
Anomalía árbol respiratorio	Falta de desarrollo pulmonar (agenesia, aplasia, hipoplasia) Anomalía del árbol traqueobronquial: enfisema lobular congénito, secuestro, duplicación, quiste broncogénico Esquelética: distrofia torácica asfixiante, osteogénesis imperfecta Síndrome de Kartagener Tacto superior: rinitis, sinusitis, hipertrofia amigdalares Disfunción cuerdas vocales (adolescentes)
Alergia	Asma, neumonía de Loeffler, antígenos (bacterias, hongos, virus), aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enfermedad sistémica	Fibrosis quística, síndrome Riley-Day, amiotonía congénita
Inmunodeficiencia	Prematuridad, Sida, ataxia-telangiectasia, neutropenia,...
Agentes físicos	Cuerpo extraño, aspiración hidrocarburos, fármacos, radiación
Cardiovascular	Cortocircuito izquierda-derecha, estenosis

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de enfermedad crónica pulmonar.

afección pleural, el tamaño cardíaco, el aspecto de la vascularización pulmonar, de los tejidos blandos y las estructuras óseas del tórax. La evaluación básica incluye proyección anteroposterior y lateral de tórax.

3.2 Adultos

El diagnóstico diferencial debe realizarse con varias entidades:

- Obstrucción de la vía respiratoria superior. Ya sea por compresión extrínseca (neoplasia mediastínica, absceso retrofaríngeo, aneurisma torácico, bocio), por obstrucción intraluminal (aspiración de cuerpo extraño, tumor) o por alteración intrínseca de las propias estructuras (infecciones, estenosis laríngea, traumatismo, laringospasmo). Estas entidades se exploran mediante la curva flujo/volumen de la espirometría forzada convencional y las imágenes radiológicas, en una primera aproximación. La exploración laríngea suele proporcionar el diagnóstico definitivo. En problemas endobronquiales la tos es constante y pertinaz, la auscultación es de sibilancias inspiratorias o estridor y la fibroscopia suele aclarar el diagnóstico. Asimismo, los síndromes aspirativos por reflujo gastroesofágico deben considerarse en el diagnóstico diferencial.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ya sea como expresión de la bronquitis crónica con hipersecreción de moco o del enfisema, la EPOC se tiene que considerar en el proceso diagnóstico. El consumo de tabaco, la edad de presentación, la radiografía o el estudio funcional permitirán el diagnóstico.
- Enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia cardíaca congestiva o la tromboembolia pulmonar pueden confundirse con el asma. Los datos clínicos (ortopnea, disnea paroxística, antecedentes favorecedores, auscultación cardíaca, ECG, pruebas de coagulación) permiten realizar el diagnóstico diferencial.
- Neumonía eosinófila. Debe sospecharse ante la presencia de cuadro febril, infiltrados radiológicos torácicos móviles y eosinofilia en sangre periférica.
- Otros: aspergilosis, vasculitis, tumor carcinoide, etc. En estos casos, la historia clínica detallada, la radiografía de tórax y, en especial, una evolución tórpida de la clínica ante el tratamiento habitual pondrán sobre aviso y la serología, el cultivo o la biopsia confirmarán la sospecha.

Bronquiectasias/Fibrosis quística
EPOC
Obstrucción vía aérea: parálisis cuerdas vocales, estenosis traqueal, traqueomalacia, masa traqueobronquial
Eosinofilia pulmonares (síndrome Churg-Strauss, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonía eosinófila, síndrome hipereosinofílico...)
Bronquiolitis (aguda, crónica, obliterante con neumonía organizada...)
Asma cardíaco (insuficiencia cardíaca)
Embolia pulmonar
Asma funcional psiquiátrico
Posibles desencadenantes/agravantes/simuladores: aspiración, infección, reflujo gastroesofágico, fármacos, estrés, rinosinusitis, asma catamenial, ejercicio, obesidad, sarcoidosis...

Tabla 4. Resumen patologías que pueden simular el diagnóstico de asma bronquial en pacientes adultos.

4. Asociaciones y casos especiales

4.1. Rinitis:

Los estudios epidemiológicos han demostrado con claridad que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente. La mayoría de los pacientes con asma tiene rinitis, que se presenta en más del 75 % de los pacientes con asma alérgica (extrínseca) y en más del 80 % de aquellos con asma no alérgica (intrínseca). Por otro lado, la prevalencia de asma en pacientes con rinitis varía entre un 15 y un 40 %. Destaca el

hecho de que en aquellos con rinitis estacional el asma se presenta en el 10 al 15 % de los casos, mientras que en aquellos con rinitis grave persistente se presenta en un 25 a un 40 %. Además, la intensidad de la rinitis se relaciona directamente con la gravedad del asma.

Los hallazgos radiológicos de rinosinusitis tienden a ser no específicos, pues la opacificación y el engrosamiento mucoso se ven frecuentemente sin síntomas. Los niveles hidroaéreos se consideran más sugestivos de infección aguda. El método preferido para estudiar este trastorno inflamatorio es la tomografía computarizada (TC), que identifica perfectamente la enfermedad de la mucosa al tiempo que valora los huesos faciales circundantes y la base de cráneo. La TC es más rápida, barata, y en conjunto más eficaz que la resonancia magnética (RM) en la valoración de la patología nasosinusal, y en particular para describir el complejo osteomeatal; dado que los cirujanos precisan un análisis óseo detallado del mismo, la evaluación preoperatoria de estos pacientes sigue constituyendo ámbito de la TC.

La sinusitis aguda es un proceso “seno a seno”, dependiendo de si existe obstrucción de los orificios y si se produce extensión a los senos contiguos. Así, la afección sinusal unilateral o simétrica es muy sugestiva de sinusitis bacteriana. Esta distribución refleja la influencia del complejo osteomeatal, y el patrón de enfermedad más frecuente es una afectación unilateral de los senos etmoidal, maxilar y de la fosa nasal.

En comparación, la sinusitis alérgica refleja habitualmente un proceso sistémico subyacente, y en este caso todos los senos tienden a estar afectados. Aunque esta pansinusitis puede estar producida por una infección bacteriana avanzada, en la mayoría de los casos representa un proceso alérgico, especialmente cuando se acompaña de poliposis nasal. Además la alergia y la infección coexisten con frecuencia, por lo que su distinción es a menudo discutible.

La sinusitis crónica se produce como consecuencia de una inflamación aguda persistente o por episodios repetidos de sinusitis aguda o subaguda. Esta enfermedad crónica puede conducir a una mucosa hipertrófica y polipoide, atrófica o fibrosa. Los cambios mucosos a menudo coexisten con áreas de inflamación aguda que pueden tener un origen infeccioso o alérgico. Con el tiempo suficiente estos procesos producen un engrosamiento reactivo y una esclerosis de las paredes que rodean al seno.

La mera presencia de engrosamiento mucoso no debe llevar a usar los términos de sinusitis aguda o crónica, ya que esta distinción está basada únicamente en la historia y en la exploración clínica.

El problema de correlacionar los cambios de imagen de la sinusitis con su significado clínico se ilustra mejor en los niños menores de 4 años. No es infrecuente, especialmente en los niños menores de 2 años de edad, encontrar un seno opacificado o que posee un engrosamiento mucoso. El primer impulso es diagnosticar una sinusitis. Sin embargo, también pueden producir estos cambios una mucosa blanda y redundante o secreciones normales retenidas, sin que haya ningún signo patológico de sinusitis. La sinusitis persistente en un paciente pediátrico es habitualmente un hallazgo patológico que puede indicar la presencia de una fibrosis quística, un síndrome de inmunodeficiencia, una sinusitis alérgica o una intolerancia a la aspirina.

Un nivel hidroaéreo intrasinusal indica normalmente la presencia de una sinusitis aguda bacteriana. Los niveles hidroaéreos pueden producirse en cualquier seno paranasal, pero son más frecuentes en el seno maxilar. Dado que la acumulación de líquido representa una obstrucción del seno, si no se produce una rápida respuesta a los antibióticos se debe realizar un lavado antral o un drenaje quirúrgico.

Las complicaciones locales más frecuentes de la sinusitis inflamatoria son los pólipos y los quistes, que pueden encontrarse en las radiografías de senos paranasales en un 10 % de la población. Los quistes resultan de una obstrucción de los conductos de las glándulas mucosas serosas o mucinosas. Los pólipos representan elevaciones focales de la mucosa. No se han demostrado diferencias anatomopatológicas entre un pólipo inflamatorio aislado y un pólipo alérgico. Además, el pólipo intrasinusal y el quiste mucoso de retención no pueden diferenciarse con fiabilidad con radiografías simples, TC o RM. Sin embargo, esto tiene escasas consecuencias dado que ambos son procesos benignos frecuentes que raramente requieren intervención quirúrgica.

La lesión expansiva más frecuente de un seno paranasal es un mucocelo, el cual desde el punto de vista anatomopatológico está formado por un epitelio cuboidal que rodea secreciones mucosas. Los mucocelos se desarrollan cuando el orificio de un seno o un compartimento de un seno se ha obstruido. En la TC, casi todos los mucocelos se presentan como senos sin aire, con una cavidad sinusal expandida rodeada de hueso remodelado. La atenuación de secreciones está

normalmente entre 10-20 unidades Hounsfield (UH). Dos tercios se producen en senos frontales, de un 20-25 % en senos etmoidales, en torno a un 10 % en senos maxilares, y sólo un pequeño porcentaje en senos esfenoidales.

4.2. Reflujo gastroesofágico

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación altamente significativa entre el reflujo ácido, líquido y gaseoso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con condiciones tales como enfermedades laríngeas, rinosinusitis crónica, asma resistente al tratamiento, EPOC e inclusive fibrosis pulmonar idiopática.

La seriada con contraste baritado esófago-gastro-duodenal, a diferencia de la endoscopia, que puede resultar diagnóstica en muchos casos, no suele revelar información determinante en caso de sospecha de ERGE. Los hallazgos más sugestivos serán la visualización de posibles complicaciones del reflujo, como la presencia de ulceraciones en el esófago distal o estenosis esofágicas. Otros signos de menor valor diagnóstico son la observación de la presencia de hernia de hiato, o el reflujo de contraste baritado desde el estómago hasta el esófago. Es importante resaltar que estos signos en ningún caso son diagnósticos de ERGE. Igualmente es normal que se produzca reflujo gastroesofágico en determinadas circunstancias (tras ingesta de un material de contraste pesado como el bario al poner en Trendelenburg, por ejemplo). Por todo ello, la mayoría de guías de práctica clínica no consideran el tránsito baritado como una prueba a realizar en el estudio del reflujo gastroesofágico.

La prueba fundamental para diagnosticar el reflujo gastroesofágico es la pH-metría ambulatoria de 24h. La detección del reflujo a vía aérea mediante nuevas técnicas tales como la determinación de la presencia de pepsina en las secreciones respiratorias de la vía aérea o la existencia de sondas faríngeas más sensibles ha abierto nuevas perspectivas. La investigación de los reflejos neuronales esofago-bronquiales es un área prometedora de investigación. Recientes estudios sugieren que el RGE juega un papel importante en la tos crónica, pero el papel del reflujo en la laringitis crónica y el asma está menos claro y se necesitan ensayos futuros para identificar el subgrupo de individuos con síntomas de reflujo extraesofágico que podrían beneficiarse del tratamiento.

4.3 Radiación y embarazo

Radiografía simple: Damilakis y otros autores estimaron dosis absorbidas por el feto en un fantoma sometido a radiografía de tórax. La dosis máxima obtenida fue de 0,0028, muy por debajo de los 0,138 mGy reportados por Donadieu. En esta publicación los autores concluyen que la radiación y el riesgo asociado a la exposición en una radiografía de tórax son despreciables. En un estudio por Osei y Faulkner dentro del programa National Radiological Protection Board (NRPB) de Gran Bretaña, se analizaron un grupo de 50 mujeres embarazadas en un período de 10 años, estimando las dosis fetales recibidas por estudios diagnósticos, incluyendo radiografías de tórax, abdomen pelvis, columna lumbar, pielografía, enema baritada y tránsito intestinal. En este estudio las exposiciones ocurrieron entre las semanas 2 y 24 de gestación, y variaron entre < 0.01 mGy y 117 mGy. Se vio que el porcentaje de malformaciones mayores, muerte intrauterina y retardo mental no fue mayor que el reportado para la población general. Se han de tener en cuenta el tipo de proyección utilizada y la posición de la paciente. Así, debido a la posición más anterior del útero durante el segundo y tercer trimestre se ha estimado que el feto absorbe menos radiación en proyecciones posteroanteriores (PA) que anteroposteriores (AP). La posición erecta de la madre, por su parte, minimiza la dosis porque la gravedad mueve el feto alejándolo del haz primario de radiación. Los estudios coinciden en la necesidad de velar por que los factores de exposición sean los menos perjudiciales una vez que se ha decidido realizar un examen, utilizar un equipamiento adecuado, y entregar la responsabilidad de obtener estos estudios al personal más capacitado, para garantizar estudios de la mejor calidad con la menor exposición posible.

Tomografía Computarizada: comparado con la radiografía simple, la TC utiliza una cantidad elevada de radiación ionizante, y es por esto por lo que muchos clínicos creen que el examen está contraindicado en la embarazada. Sin embargo, la dosis estimada de radiación para el feto es baja si éste se encuentra fuera del área a examinar (campo de visión). De esta forma, TC craneal, columna cervical o de las extremidades pueden ser considerado como de baja dosis de radiación para el feto, al igual que el TC de tórax, si el feto es mantenido fuera del haz primario de radiación. Winer-Muram y otros autores diseñaron un modelo matemático para estimar la geometría de un grupo de pacientes embarazadas y la dosis teórica que podrían recibir durante un TC de tórax para estudio de tromboembolismo

pulmonar. Utilizando parámetros habituales (120 kVp, 100 mAs, pitch 1) contabilizaron dosis promedio menores de 0,06 mGy para la mayoría de los estudios, con dosis máxima promedio de 0,5 mGy, obtenidas durante el tercer trimestre. Damilakis establece que la dosis máxima para un TC de tórax es menos de 1 mGy durante el primer trimestre, menos de 2 mGy durante el segundo y menos de 6 mGy durante el tercer trimestre. Todas las exploraciones se encuentran lejos de alcanzar en forma aislada el límite de los 50 mGy.

Existen algunas situaciones donde el retraso del diagnóstico o la consideración de un tratamiento quirúrgico pueden comprometer el bienestar de la madre o del feto, haciendo necesaria la utilización de exámenes radiológicos para fundamentar las decisiones clínicas. Como hemos analizado previamente, la mayoría de los exámenes de imágenes aportan dosis menores a las consideradas arriesgadas para el feto (50 mGy). A pesar de esto, frente a la necesidad de diagnóstico radiológico en la embarazada existen algunos elementos esenciales que siempre debemos tener presentes:

- Justificación del examen.
- Anticipación de la dosis de radiación fetal.
- Informe de la dosis al paciente y al médico responsable antes de la exploración.
- Optimización de la radiación.

5. Álbum de casos

- Imágenes casos 1 a 5: procedentes del Hospital Materno-Infantil Málaga.
- Imágenes casos 6 a 10: procedentes del Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.

5.1. CASO 1

Clínica: lactante con febrícula, taquipnea y dificultad respiratoria. Sospecha clínica de bronquiolitis.

Radiología: Fig.1. Radiografía AP: hiperinsuflación pulmonar e infiltrado intersticial peribronquial parahiliar bilateral.

Diagnóstico: bronquiolitis.

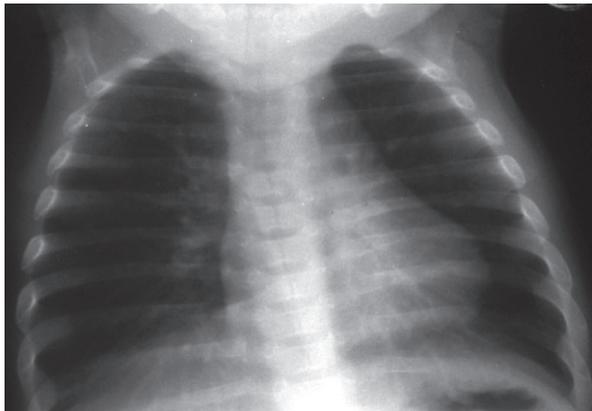


Fig. 1.

5.2. CASO 2

Clínica: lactante de 2 meses. Dificultad respiratoria muy severa con taquipnea y cianosis periférica

Radiología: Fig.2. Radiografía AP: hiperinsuflación y atelectasias.

Diagnóstico: bronquiolitis con atelectasias. Virus respiratorio sincitial negativo.

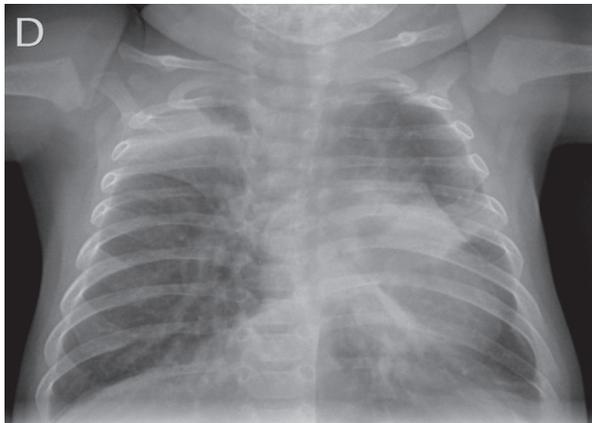


Fig. 2.

5.3. CASO 3

Clínica: paciente con crisis asmática y crepitación en el cuello.

Radiología:

- Fig. 3.1. Radiología AP: hiperinsuflación y neumomediastino.
- Fig. 3.2. Radiografía lateral de cuello: enfisema cervical.

Diagnóstico: neumomediastino espontáneo (NE) secundario a crisis asmática.

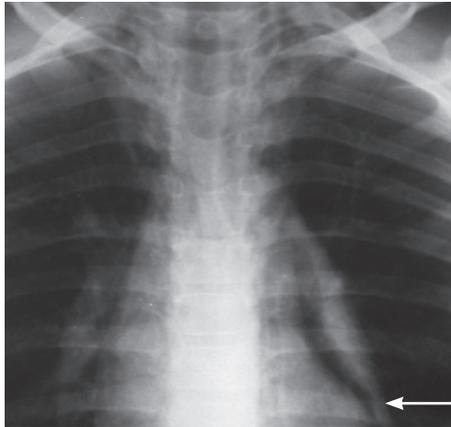


Fig. 3.1

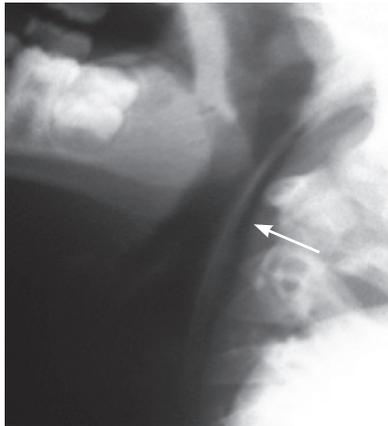


Fig. 3.2

5.4. CASO 4

Clínica: sospecha de aspiración de palomita de maíz.

Radiología:

- Fig. 4.1. Radiografía AP: sin hallazgos significativos.
- Fig. 4.2. Decúbito lateral izquierdo: disminución de volumen pulmonar izquierdo.
- Fig. 4.3. Decúbito lateral derecho: ausencia de disminución de volumen pulmonar derecho.

Diagnóstico: aspiración de cuerpo extraño, localizado en vía aérea derecha.

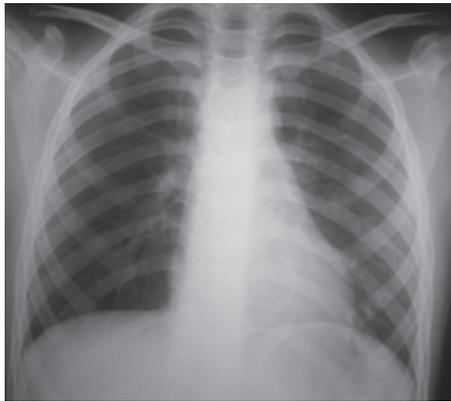


Fig. 4.1

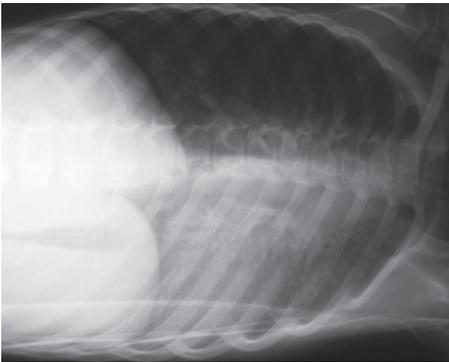


Fig. 4.2

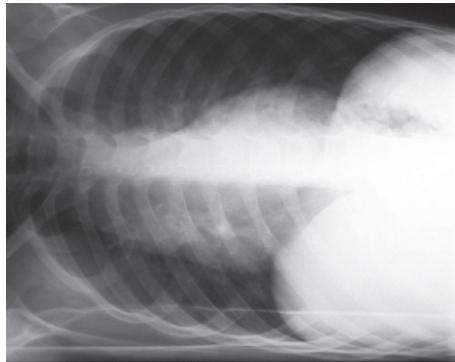


Fig. 4.3

5.5. CASO 5

Clínica: niño de 4 meses con proceso viral que presenta dificultad respiratoria, taquipnea y sibilancias en hemitórax izquierdo.

Radiología: Asimetría hiperluciente en lóbulo superior izquierdo (Fig. 5.1 y 5.2), confirmada por TC (Fig. 5.3)

Diagnóstico: hiperinsuflación lobar congénita (enfisema lobar congénito).



Fig. 5.1 Inspiración



Fig. 5.2 Espiración

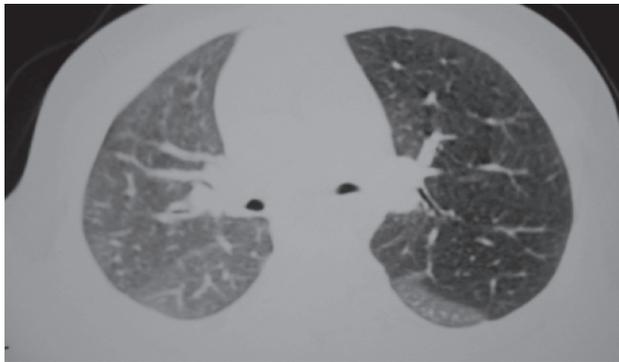


Fig. 5.3

5.6. CASO 6

Clínica: lactante de un año y 3 meses que acude a urgencias por tos y dificultad respiratoria de varios días de evolución, que ha empeorado de forma progresiva en las últimas 48 horas. Afebril.

Radiología:

- Fig.6.1. Radiografía AP: velamiento hemitórax izquierdo y desviación mediastínica hacia la derecha.
- Figs. 6.2 y 6.3. Ecografía torácica: derrame pleural izquierdo, con cámara de 5,27 cm, a 0,68 cm de la superficie cutánea. Se observa pulmón hepaticizado vs masa.
- Figs. 6.4 y 6.5. TC torácico sin y con contraste iv (CIV): destaca la presencia de una masa sólida intratorácica hipodensa en la exploración sin CIV, de gran tamaño, sin calcificaciones en su interior, que ocupa casi la totalidad del hemitórax izquierdo; se asocia a derrame pleural y desplaza las estructuras mediastínicas hacia la derecha. Capta contraste de forma heterogénea y aparece muy vascularizada. Parénquima pulmonar derecho sin alteraciones significativas. Estructuras óseas torácicas sin hallazgos destacables.

Diagnóstico: tumor de células germinales extragonadal (mediastínico) no seminomatoso.

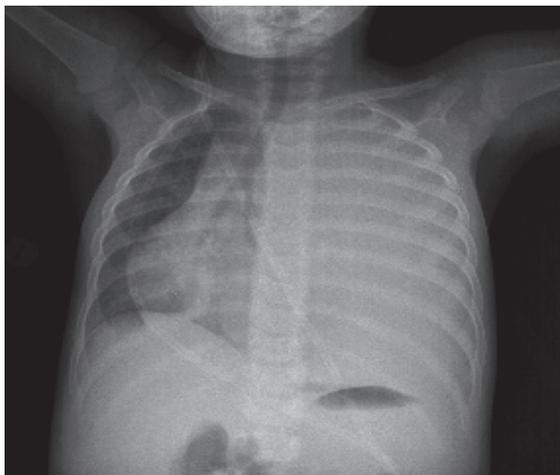


Fig. 6.1

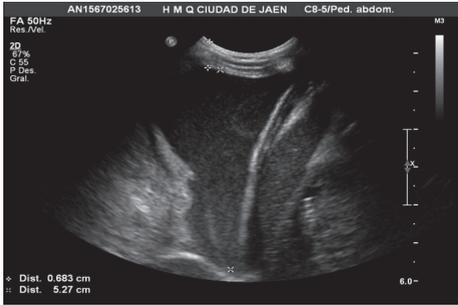


Fig. 6.2

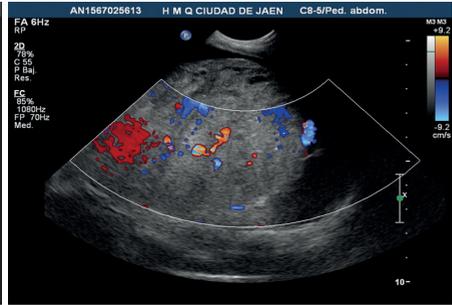


Fig. 6.3

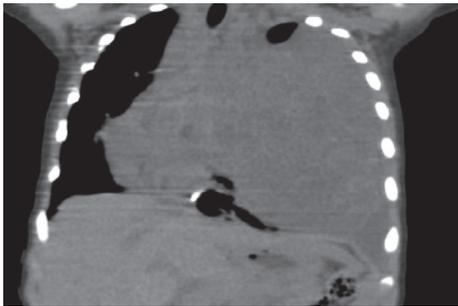


Fig. 6.4

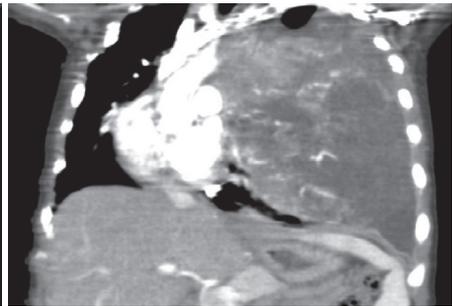


Fig. 6.4

5.7. CASO 7

Clínica: niño de 13 años que consulta en Hospital de Linares porque tras traumatismo por compresión, estando en la feria, presenta cuadro de tos leve y sensación de disnea en decúbito. Afebril. No cursa catarro previo. No cuadro de vómitos.

Radiología:

- Fig. 7.1. Radiografía PA: neumotórax derecho a tensión.
- Fig. 7.2. TC de tórax: imágenes bullosas en vértice pulmonar derecho (flecha) y neumotórax.
- Fig. 7.3. TC de tórax: neumotórax derecho y enfisema subcutáneo.
- Se deriva a UCIP.
- Fig. 7.4. Radiografía AP de control: reexpansión pulmonar y tubo de drenaje.

Diagnóstico: neumotórax secundario a traumatismo torácico.

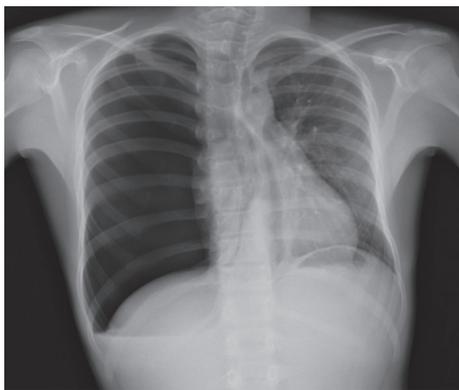


Fig. 7.1



Fig. 7.2

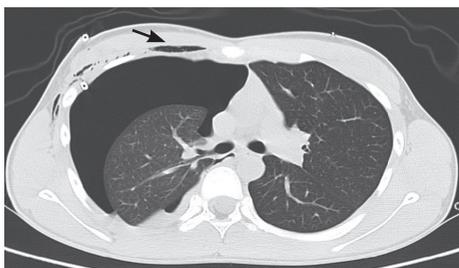


Fig. 7.1

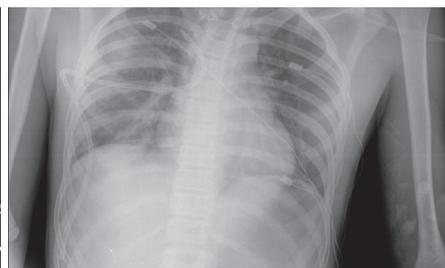


Fig. 7.2

5.8. CASO 8

Clínica: niña de 13 años. Motivo de ingreso: dificultad respiratoria con necesidades de oxigenoterapia. Antecedentes personales de fibrosis quística.

Radiología:

- Figs. 8.1 y 8.2. Radiografía PA y Lateral: atelectasias segmentarias, dilatación y engrosamiento de las paredes de los bronquios, en las regiones parahiliares, y de predominio en lóbulo superior derecho y basales; “tórax sucio” por la acentuación de la trama broncovascular y las presencia de sombras tubulares con densidad aumentada, llamadas “líneas de tranvía”.

Diagnóstico: exacerbación pulmonar de la fibrosis quística.



Fig. 8.1



Fig. 8.2

5.9. CASO 9

Clínica: paciente con asma de larga evolución y sintomatología nasosinusal.

Radiología:

- Fig.9. TC senos paranasales: reconstrucción multiplanar coronal. Ventana ósea. Ocupación de seno maxilar izquierdo, celdillas etmoidales y fosas nasales.

Diagnóstico: poliposis nasosinusal.



Fig. 9

5.10. CASO 10

Clínica: mujer de 67 años, fiebre y dolor torácico; acude por cuadro catarral de una semana de evolución, con expectoración. Refiere secreciones claras y esputos blanquecinos. Fiebre máxima 38.5°. Disnea.

Radiología: Figs. 10.1 y 10.2. Infiltrados pulmonares de distribución periférica bilateral.

Diagnóstico: síndrome de Churg-Strauss.



Fig. 10.1

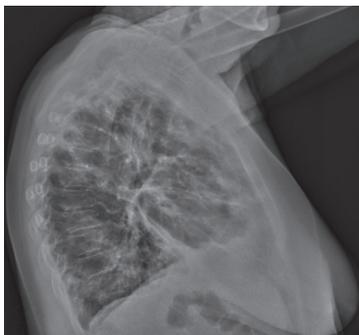


Fig. 10.2

6. Conclusiones

- La radiografía de tórax es más útil para el diagnóstico diferencial y para excluir cualquier complicación que para el diagnóstico del asma propiamente dicho.
- Las principales indicaciones del TC en el paciente asmático son:
 - sospecha de complicaciones.
 - sospecha de procesos diferentes o entidades asociadas al asma.
 - asma de control difícil.
 - otros: monitorización terapéutica.
- La radiación ionizante tiene un efecto conocido sobre las estructuras biológicas, siendo el feto un paciente vulnerable a estos efectos, dependientes de la edad gestacional y dosis aportada. Estudios en animales y la experiencia acumulada en series limitadas de pacientes embarazadas, han permitido determinar que los estudios de radiografía simple, radiología contrastada y TC de regiones anatómicas distintas al abdomen y la pelvis, aportan bajas dosis de radiación (menores a 10 mGy) con escaso riesgo de malformaciones y cáncer en la infancia.

7. Bibliografía

- 1) BALACHANDRAN G. (2014). *Interpretation of Chest X-ray: An Illustrated Companion*. First Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
- 2) BEIGELMAN-AUBRY (2002). «Mild Intermittent Asthma: CT Assessment of Bronchial Cross-sectional Area and Lung Attenuation at Controlled Lung Volume». *Radiology*; 223, pp.181-7.
- 3) BHALLA M. (1991). «Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT». *Radiology*. 1991; 179, pp. 783-88.
- 4) CORNE J. (2005). *Consulta rápida en Radiología Torácica*. 2ª edición. Elsevier España.
- 5) CHUNG K. (2014). «International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma.» *Eur Respir J*. 2014; 43, pp. 343-373.
- 6) DEL CURA JL. (2015). *Radiología Esencial*. Tomo I. Sociedad Española de Radiología Médica. Editorial Médica Panamericana; 2ª reimpresión revisada 2015.

- 7) GIBBS JM. (2007). «Lines and Stripes: where did they go? —from conventional radiography to CT». *RadioGraphics*; 27:33-48. Published Online in Jan 1 2007. Disponible en : <https://doi.org/10.1148/rg.271065073>
- 8) GOLDIN JG. (1999). «Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. » *J Allergy Clin Immunol*; 104:S258-67.
- 9) GOODMAN LR. (2009). Felson. *Principios de radiología torácica: Un texto programado*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- 10) KIRKS. (2000). Cap. 7, *Aparato Respiratorio. Radiología Pediátrica*. Vol 2. 3ª ed. Madrid: Marbán, pp. 619-642.
- 11) MITSUNOBU F. (2003). «Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma» *Am J Respir Crit Care Med*; 167(3), pp.411-7.
- 12) MONTAUDON M. (2007). «Assessment of airways with three-dimensional quantitative thin-section CT: in vitro and in vivo validation». *Radiology* ; 242(2), pp. 563-72.
- 13) NAKANO Y. (2000). «Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function.» *Am J Respir Crit Care Med*; 162(3 Pt 1, pp.1102-8.
- 14) PARK SW. (2006). «Differences in radiological/ HRCT findings in eosinophilic bronchitis and asthma: implication for bronchial responsiveness». *Thorax*. 2006; 61, pp.41-7.
- 15) SCOTT W. Atlas. (2004). Cap. 23, *Base del cráneo. RM de cabeza y columna*. Vol 2. Madrid: Marbán; 2004, pp.1243-81.
- 16) SERRA PUEYO J. (2014). «Update on gastroesophageal reflux disease ». *Gastroenterol Hepatol*; 37(2), pp. 73-82.
- 17) SERRANO C. (2005). Cap. 75, *Senos. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad*. Vol. 41. Núm. 10, pp. 537-90.
- 18) SMITHUIS R. (2013). «Chest X-Ray - Basic Interpretation». Radiology Assistant. Disponible en:<http://www.radiologyassistant.nl/en/p497b2a265d96d/chest-x-ray-basic-interpretation.html> [18/02/2013]
- 19) STARK DD. (2000). *Resonancia Magnética*. Vol. III. 3ª ed. Madrid: Marbán; 2000, pp. 1675-93.

- 20) SWISCHUK LE. (1986). *Radiología del recién nacido y del lactante*. 2ª edición. Salvat Editores
- 21) ORTEGA FX. (2008). «Radiología Diagnóstica en la embarazada: consideraciones sobre exposición a radiación y riesgo del feto». *Rev. med. Clín. Las Condes*; 19(3), pp.298-303.
- 22) VIVANCOS J. (2006). «Enfermedades de las vías aéreas». En: Fernández J, Moreno I, editores. *Diagnóstico por imagen del tórax: Tomografía computarizada y Resonancia magnética*. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2006, pp. 199-246.

Agradecimientos

- Dra. Luz M^a Martínez Pardo (FEA Pediatría Hospital Universitario de Jaén).
- Dra. Cristina Bravo Bravo (FEA Radiodiagnóstico H. Materno-Infantil Carlos Haya).
- Dra. María Martín Armada (FEA Medicina Interna Hospital Universitario de Jaén).

CAPÍTULO 6

REALIZACIÓN E INTERPRETACIÓN BÁSICA DE LA ESPIROMETRÍA

CARMEN SEGURA SÁNCHEZ

UGC Alergología.

Hospital Universitario Virgen Macarena

1. Introducción

Durante los últimos años, se han publicado magníficas normativas para la realización de la espirometría¹⁻³, tanto por parte de la American Thoracic Society como de la European Respiratory Society.

Para obtener una adecuada información de la espirometría, deben cuidarse una serie de aspectos técnicos. El control de calidad del equipo empleado en la realización de la espirometría y su calibración es una parte muy importante para una correcta realización de la técnica, que siempre debe realizarse con espirómetros homologados, calibrados periódicamente y con personal formado para realizar correctamente la técnica⁴.

Los espirómetros pueden ser de circuito abierto o de circuito cerrado. En los de circuito abierto, el paciente realiza una inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total (TLC) de aire ambiental (sin conectar la boca al tubo del espirómetro) y, a continuación, se conecta al espirómetro para realizar la maniobra espiratoria. Por tanto, el paciente no inhala del espirómetro, por el contrario, en los espirómetros de circuito cerrado, el paciente se conecta al tubo del espirómetro y

realiza varias maniobras respiratorias a volumen corriente para, a continuación, realizar una inspiración máxima hasta TLC seguida de una espiración máxima. Por tanto, el paciente está en todo momento conectado al tubo del espirómetro.

Se recomienda no realizar estudios espirométricos a temperaturas ambientales $< 17^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$ ¹. En gran medida, esta recomendación está basada en el tiempo limitado de enfriamiento de los gases en los espirómetros que miden volúmenes⁵ y en los problemas para estimar los factores de corrección para los espirómetros que miden flujos⁶.

2. Preparación previa

Los pacientes deben evitar determinadas actividades y toma de medicación antes de la maniobra (tabla 1). Además deben permanecer relajados tanto antes como durante la exploración.

La decisión de evitar broncodilatadores de acción larga o corta es clínica y depende de lo que esté buscando el clínico. Si el estudio se realiza para diagnosticar resultará útil evitar los broncodilatadores. Por el contrario, si el estudio se realiza para determinar una repuesta terapéutica, puede optarse por no retirar medicación.

- No es necesario acudir en ayunas aunque es aconsejable evitar comidas abundantes.
- No fumar al menos en la hora previa.
- Se evitará la ingesta de estimulantes o depresores del sistema nervioso central (café, té, alcohol, tranquilizantes, hipnóticos, etc.) en las horas previas.
- No usar en las 6 horas previas broncodilatadores de corta duración (inhaladores con salbutamol, terbutalina o bromuro de ipatropio), agonistas β_2 de larga duración en las 12 horas previas (inhaladores con formoterol o salmeterol) y tiotropio inhalador o teofilinas por vía oral en las 36 horas previas, excepto cuando la situación clínica del paciente no lo permita, por indicación expresa del facultativo.
- No realizar ejercicio físico vigoroso, al menos 30 minutos antes.
- Se recomienda llevar ropa ligera, no ajustada (cuellos, corbatas, fajas) que incomoden y, si es posible, aflojarla, para así poder realizar la prueba de una forma cómoda.
- Si tiene prótesis dental, comuníquese al técnico.

Tabla 1. Normas antes de realizar la espirometría.

3. Contraindicaciones

La realización de la espirometría puede resultar físicamente demasiado exigente para algunos pacientes. En la siguiente tabla, se exponen las contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de dicha maniobra.

Relativas	Absolutas
<ul style="list-style-type: none"> Falta de comprensión o de colaboración en el entendimiento y la realización de la prueba. 	<ul style="list-style-type: none"> Neumotórax activo o reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colaboración y sujeción de la boquilla. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoptisis activa o reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Náuseas provocadas por la boquilla. 	<ul style="list-style-type: none"> Aneurisma torácico, abdominal o cerebral.
<ul style="list-style-type: none"> Dolor torácico significativo que impida la colaboración para el esfuerzo. 	<ul style="list-style-type: none"> Ángor inestable o infarto de miocardio reciente*.
<ul style="list-style-type: none"> Traqueotomía. 	<ul style="list-style-type: none"> Cirugía torácica o abdominal reciente*. Desprendimiento de retina o cirugía ocular reciente*.
<p>*Aún siendo la definición de reciente diferente para cada uno de los procesos reseñados, consideramos que a partir de la 8ª semana es un plazo prudencial para que el paciente pueda realizar el esfuerzo de la espirometría.</p>	

Tabla 1. Normas antes de realizar la espirometría.

4. Realización de la maniobra

Previo a la realización de la espirometría se registrará la talla (cm), el peso (kg) del paciente y la edad (años). No basta con preguntar los datos, será pesado con ropa ligera y la talla se obtendrá con el sujeto descalzo, cuerpo estirado y cabeza erguida. En caso de una marcada escoliosis u otra deformidad, o si el paciente no puede ponerse en pie, la talla se puede estimar midiendo al distancia máxima entre el extremo de los dedos medios de ambas manos, con la extremidades superiores extendidas al máximo en cruz^{7,8}.

El paciente debe estar en reposo al menos 15 minutos antes de la prueba. En este periodo, podrá recibir las explicaciones necesarias sobre el procedimiento que va a realizarse y como ha de colaborar. Es fundamental que el paciente realice una inspiración máxima antes de comenzar la espiración. Debe estimularse verbalmente al paciente para que exhale brusca e intensamente y que continúe manteniendo el esfuerzo a lo largo de toda la maniobra. Se ha observado reducciones del PEF cuando la inspiración es lenta y/o cuando se realiza una pausa de 4 a 6 segundos antes de comenzar la exhalación⁹ Es conveniente que la inspiración sea rápida y que el periodo de pausa a inspiración máxima sea de sólo 1 a 2 segundos.

Es fundamental observar al paciente y los registros, curvas flujo-volumen y volumen-tiempo, en tiempo real a lo largo de toda la maniobra, para asegurarse de un esfuerzo adecuado, a la vez que se observa al paciente. Si el paciente nota mareo, debemos detener la maniobra, pues puede ocurrir sincope como consecuencia de la interrupción prolongada del retorno venoso al tórax. Esto ocurre más frecuentemente en ancianos y en paciente con limitación al flujo aéreo. En estos pacientes se podría realizar maniobras sin FVC. Las prótesis dentarias bien ajustadas no deben retirarse rutinariamente, puesto que contribuyen a conservar la geometría orofaríngea y los resultados espirométricos son realmente mejores con ellas colocadas¹⁰.

Para que la maniobra pueda ser correctamente interpretada y tenga valor clínico es imprescindible que cumpla unos criterios de calidad en su realización (aceptabilidad y reproducibilidad).

4.1. Criterios de aceptabilidad

4.1.1. Buen comienzo

Éste debe ser brusco, por lo que debemos observar en la curva V/T un inicio con un ascenso neto y brusco. Para conseguir un “tiempo cero” exacto y asegurar que el FEV₁ se obtiene de una curva con esfuerzo máximo, el volumen extrapolado retrógradamente debe ser menor del 5% de la FVC o <0.15 L (ver figura 1). Es importante que los espirómetros incorporen software para calcular el volumen extrapolado y mensajes de alerta para el técnico cuando el mismo supere los valores indicados anteriormente.

La identificación de un pico pronunciado y precoz (PEF) en el bucle espiratorio de la curva flujo-volumen es una importante ayuda cuando se adquiere

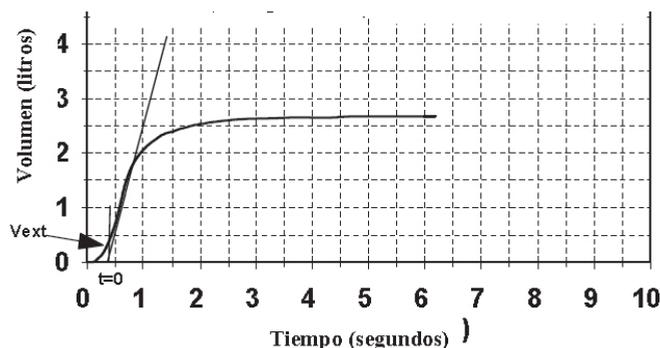


Figura 1. Extrapolación retrograda para calcular el tiempo cero.

pericia en su identificación. Esto es tremendamente importante, porque el FEV_1 obtenido de una curva con un esfuerzo sub-máximo puede ser o bien inferior al obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (porque el sujeto no alcance la TLC) o bien mayor que el obtenido de una curva con esfuerzo adecuado (debido a una menor compresión dinámica de las vías aéreas, en los sujetos cuyas vías aéreas son relativamente colapsables).

4.1.2. Buena finalización.

Hay que evitar una finalización brusca. Se puede considerar la prueba bien finalizada cuando se alcanza una meseta final en la que no se aprecia prácticamente variación en el volumen de aire espirado (flujo $< 30\text{mL/s}$) o el paciente ha hecho una espiración durante un tiempo igual o superior a 6 s. En algunas circunstancias (niños, adultos jóvenes y algunos pacientes con restricción) son aceptables períodos más cortos de espiración.

Los criterios para terminación del test son los siguientes:

- El paciente no puede continuar exhalando durante más tiempo.
- La curva volumen- tiempo muestra una meseta obvia. Se considera que la curva muestra una meseta (plateau) cuando no se observan cambios de volumen durante al menos 1 segundo tras un tiempo de exhalación de al menos 6 segundos.
- La espiración forzada es de duración razonable. En los pacientes con obstrucción al flujo aéreo o en los ancianos, frecuentemente son necesarios tiempos de espiración mayores de 6 segundos para alcanzar la meseta.

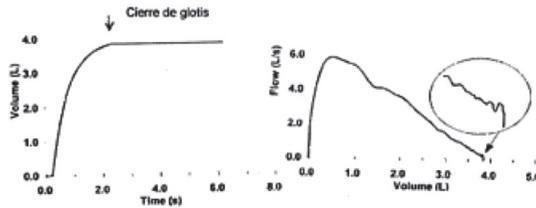
Las maniobras que no cumplan el criterio de finalización del test satisfactoriamente no deben utilizarse para evaluar el criterio de las tres maniobras aceptables. No obstante, la terminación precoz de la maniobra no es por sí misma una razón para eliminarla, pues la información acerca del FEV₁ puede ser válida.

Hay publicaciones que sugieren que la terminación del volumen espiratorio forzado a los 6 segundos (FEV₆) puede sustituir a la FVC, con la ventaja adicional de que requiere un esfuerzo menos prolongado y extenuante^{11,12}. No todos los autores están de acuerdo con esto y se ha demostrado que, cuando se sustituye la FVC por el FEV₆, se reduce la sensibilidad de la espirometría para detectar obstrucción al flujo aéreo, sobre todo en ancianos y en pacientes con obstrucción leve¹³.

4.1.3. Libre de artefactos.

La morfología de la curva debe estar libre de muescas, melladuras o escalones. La aparición de tos, el cierre de glotis (maniobra de Valsalva) que se considera ausencia de flujo o la vacilación en su realización puede originar valores no reales del FEV₁ y FVC. En estos casos debe considerarse como no aceptable la maniobra. Otras anomalías que interfieren en la medida correcta de los flujos y volúmenes, son las fugas a nivel de la boca y la interposición de la lengua o de la dentadura postiza en la boquilla.

Exponemos a continuación algunos ejemplos de curvas no aceptables:

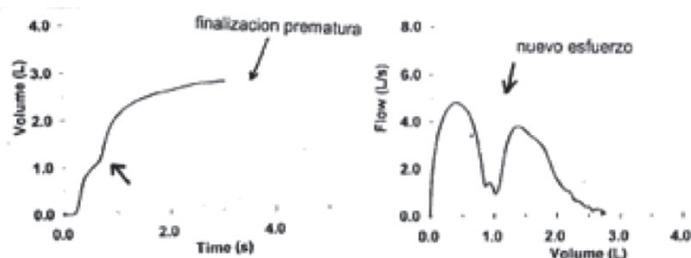


CIERRE DE GLOTIS

En qué consiste: El paciente inicia una maniobra correcta pero en un determinado momento cierra la glotis (como si de una maniobra de Valsalva se tratase).

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras el inicio ascendente adecuado se observa una planicie (plateau) perfecto.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. En un determinado momento la curva cae verticalmente (tal y como muestra la imagen aumentada).

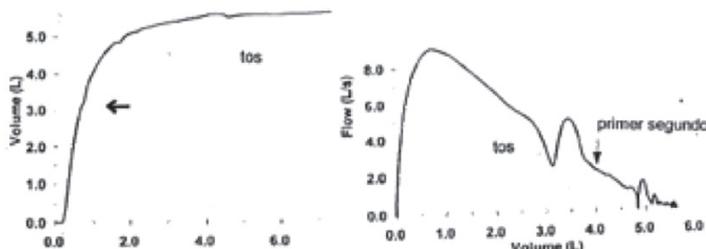


ESFUERZO VARIABLE

En qué consiste: El paciente no realiza un esfuerzo máximo y continuado, sino que una vez iniciada la maniobra reinicia un nuevo esfuerzo.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido. En la rama ascendente de la curva se puede apreciar una pequeña muesca (flecha).

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observan varias ondulaciones, como dos curvas consecutivas.

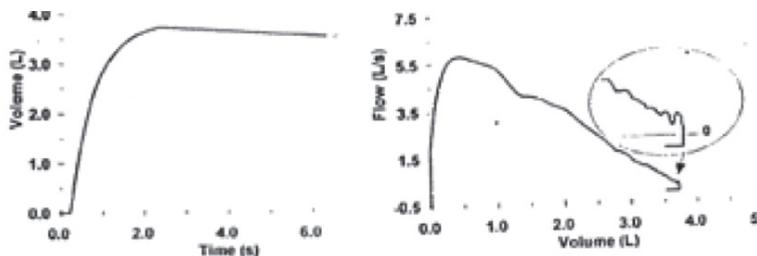


TOS EN EL PRIMER SEGUNDO

En qué consiste: El paciente "tose" durante el primer segundo, lo que afecta directamente al valor del FEV1. La tos no tiene por qué ser evidente, y sí un movimiento espasmódico que inicialmente pasa inadvertido.

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: puede pasar desapercibido.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: es muy evidente. Se observa que en el trazado de la curva normal se produce una pequeña ondulación. El primer segundo de esta curva se extrapolaba del volumen del primer segundo de la curva volumen-tiempo.



PÉRDIDA DE VOLUMEN

En qué consiste: El paciente realiza una maniobra adecuada, pero en la fase de mantenimiento del esfuerzo se pierde aire (boca mal ajustada a la boquilla, problema del espirómetro, etc.).

Qué se ve en la curva volumen-tiempo: tras una rama ascendente adecuada, en la fase de planicie, esta va cayendo lentamente.

Qué se ve en la curva flujo-volumen: Puede pasar desapercibida. Al final de la curva, esta cae en vertical y luego hace un retroceso (tal y como muestra la imagen aumentada).

5. Criterios de reproducibilidad

En la normativa de la American Thoracic Society de 1987 se consideraban repetibles las curvas que mostraban una variación del FEV_1 o $FVC \leq 100$ ml o $\leq 5\%$. Este criterio se ha modificado más recientemente y se ha propuesto que dos maniobras son reproducibles cuando la variación entre ellas, en lo que se refiere a VC, FVC o FEV_1 es ≤ 200 ml.

El criterio de reproducibilidad no debe interpretarse rígidamente ni debe utilizarse como necesariamente indicativo de una mala calidad de las maniobras. Hay que tener en cuenta que algunos asmáticos sufren obstrucción como consecuencia de las maniobras espirométricas forzadas y, lógicamente, los resultados no cumplirán con los criterios de reproducibilidad. Deberíamos aplicar los criterios de aceptabilidad antes que los de reproducibilidad.

En la siguiente tabla se resumen los criterios de aceptabilidad y de reproducibilidad.

Aceptabilidad

1. Buen comienzo.
 - Volumen extrapolado < 5% de FVC o < 0,15 L.
 - PEF precoz y pronunciado.
2. Buena finalización.
 - Espiración de 6 segundos y/o plateau en curva volumen-tiempo o bien duración razonable y plateau en curva volumen-tiempo.
3. Libre de artefactos.
 - Tos durante el primer segundo.
 - Cierre de glotis.
 - Terminación precoz de la maniobra.
 - Esfuerzo inadecuado.
 - Boquilla obstruida.

Reproducibilidad

- La diferencia entre los dos valores más altos de FVC es ≤ 200 ml.
- La diferencia entre los dos valores más altos de FEV1es ≤ 200 ml.

Si se cumplen los criterios anteriores, se concluye la exploración. Si no es así, se continúa la exploración hasta:

- Cumplir los criterios anteriores.
- Obtener 8 maniobras.

Una vez realizada la maniobra y siendo ésta aceptable y reproducible, la siguiente etapa implica una serie de estimaciones que incluyen la comparación de los resultados con los valores de referencia obtenidos en individuos sanos, identificación de patrones fisiológicos anormales (obstrucción, restricción, mixto) y comparación con valores previos obtenidos en el mismo individuo para evaluar cambios evolutivos.

6. Valores de referencia

Para interpretar correctamente el resultado de una espirometría o del PEF, es necesario relacionarlo con los valores obtenidos en individuos normales. Si se efectúa mediciones espirométricas a un grupo de individuos normales se encuentra una gran dispersión de valores. Los estudios han demostrado que la variabilidad de los índices espirométricos es explicada por varios factores¹⁴:

- **Talla.** Explica una parte importante de la variabilidad. Obviamente, las personas más altas tienen valores espirométricos mayores.
- **Edad.** Los valores espirométricos aumentan proporcionalmente al crecimiento y desarrollo de los pulmones en los niños y adolescentes, alcanzando los máximos valores entre los 20 y 25 años, aproximadamente. Posteriormente se produce una lenta caída que se explica fundamentalmente por una pérdida de la elasticidad pulmonar.
- **Sexo.** A igualdad de los otros factores, los hombres adultos tienen valores mayores que los de las mujeres. Esta diferencia se produce en el periodo de la pubertad. Antes de este periodo no existen diferencias significativas entre niños y niñas.
- **Factores étnicos.** Existen diferencias de volumen pulmonar entre las diferentes razas, lo que se explica, probablemente, por diferencias en las proporciones de los segmentos corporales. Los valores espirométricos son menores en las personas de raza negra e intermedias en los caucásicos.

6.1. Tablas de valores normales

Considerando los factores mencionados, se construyen tablas de valores normales o nomogramas, de los cuales es posible obtener valores esperados de CVF, VEF₁ y relación VEF₁/CVF. También existen tablas de valores normales para PEF (Figura 1).

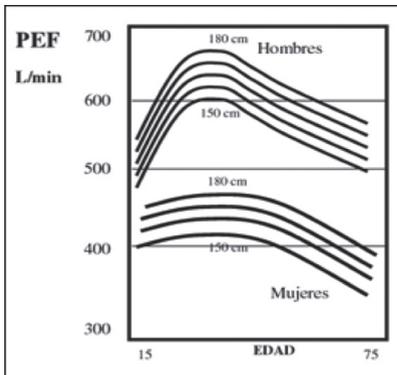


Figura 1

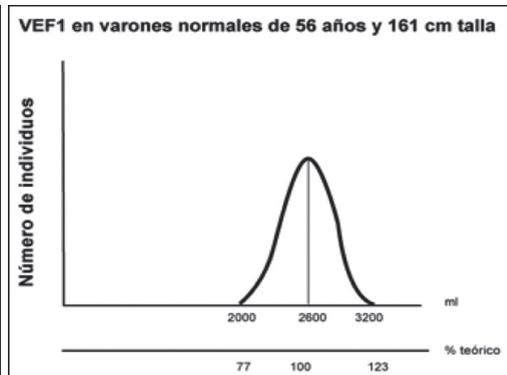


Figura 2

En la Figura 2 se muestra una distribución de frecuencias de uno de los índices espirométricos usados en clínica, el VEF₁, en individuos sanos. Todos ellos tienen igual edad, sexo y talla. Se puede apreciar que existe una distribución normal con un promedio de aproximadamente 2600 ml, al cual se asigna el valor 100% del teórico. La dispersión de los valores en estos individuos normales es relativamente alta, pues se observan valores que varían entre 2000 (77%) y 3200 ml (123%), pese a que se ha excluido la variabilidad causada por los factores raciales, sexo, edad y talla. Esto implica que existen otros factores, hasta ahora desconocidos, que causan variabilidad en los valores.

Es importante tener en cuenta que los valores de referencia aportados por diferentes autores muestran importantes diferencias, probablemente achacables a discrepancias en los criterios de selección, condicionantes étnicos, factores ambientales, etc. Un ejemplo es la discrepancia que podemos observar en la tabla siguiente¹⁵.

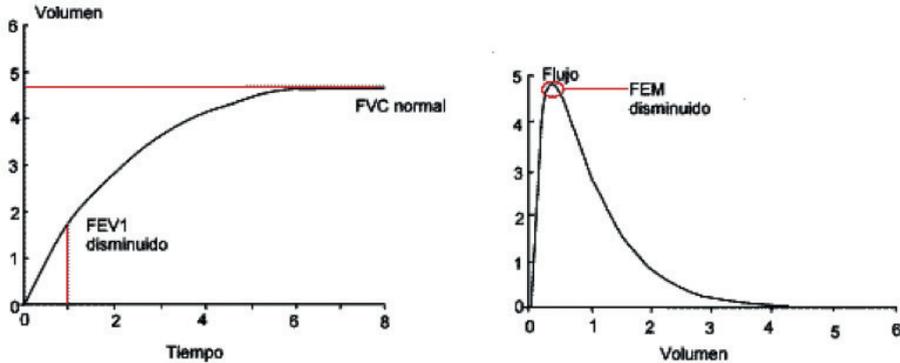
Autor	Rango edad	Nº individuos	FEV ₁ (en litros)
Morris (1971)	20-84	571	3,63
Cherniack (1972)	15-79	870	3,74
Quanjer (1977)	21-64	189	3,59
Crapo (1981)	15-91	125	3,96
Knudson (1983)	25-84	86	3,81
Roca (1986)	20-70	443	3,95

7. Interpretación de los resultados

7.1. Obstructivo: Indica disminución de flujo aéreo bien por aumento de las resistencias de las vías aéreas (asma, bronquitis) bien por disminución en la retracción elástica del parénquima (enfisema).

- **Curva de volumen-tiempo:** En este tipo de curva se aprecia perfectamente que el aire tarda más en expulsarse, lo que se manifiesta por una disminución de la pendiente de la curva (la curva se “desplaza” hacia la derecha), alcanzándose la CVF mucho más tarde que en la curva normal.
- **Curva de flujo-volumen:** La parte descendente de la curva muestra una concavidad hacia arriba, que será tanto más pronunciada cuanto mayor sea el grado de obstrucción.

Así pues, en el patrón obstructivo tendremos: VEF_1/CVF (disminución del flujo espiratorio máximo respecto de la capacidad vital forzada) $<70\%$, CVF 80% de su valor de referencia y $VEF_1 < 80\%$ de su valor de referencia.



En resumen:

- CVF NORMAL.
- VEF_1 disminuido.
- VEF_1/CVF disminuido

Clasificación de la Severidad

Se han postulado diferentes métodos^{4,15} para categorizar la severidad del deterioro de la función pulmonar basándose en el valor del FEV_1 como porcentaje del teórico. Uno de ellos⁴ se indica en la tabla siguiente, pero conviene tener en cuenta que el número de categorías y el punto de corte exacto son arbitrarios.

Grado de severidad	FEV_1 % teórico
Leve	> 70
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	< 35

Las enfermedades que pueden producir obstrucción pueden localizarse en la gran vía aérea o central (laringe, tráquea y bronquios fuentes), o bien en la vía aérea periférica:

Vía aérea central:

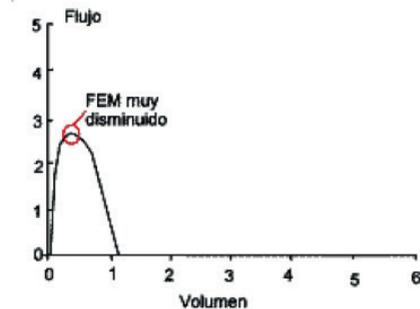
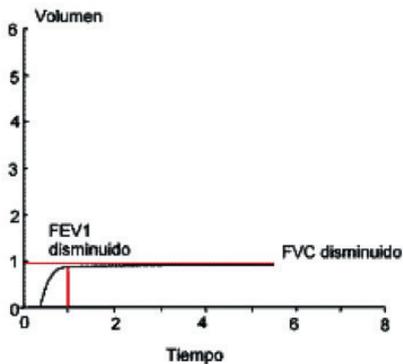
- Estenosis traqueales post intubación.
- Parálisis en aducción de cuerdas vocales.
- Compresión de la tráquea por masas o tumores.
- Cuerpos extraños.

Vía aérea periférica:

- Asma bronquial.
- Bronquitis crónica.
- Enfisema.
- Bronquiolitis obliterante.
- Condromalacia.

7.2. Restrictivo: Disminución de CPT bien por alteración del parénquima (fibrosis, ocupación, amputación), del tórax (rigidez, deformidad) o de los músculos respiratorios y/o de su inserción.

- **Curva de volumen-tiempo:** La principal característica del patrón restrictivo es la limitación de la CVE, lo que condiciona que el VEF_1 se reduzca en parecida proporción. Así pues, la curva de volumen/tiempo será similar a una normal, pero con volúmenes reducidos; es decir, será como una curva normal “en miniatura”.
- **Curva de flujo-volumen:** La curva es parecida a la normal, pero más estrecha por la disminución de la CVE, lo que le da su característico aspecto picudo. La curva será más estrecha cuanto mayor sea el grado de restricción.



El dato característico de la restricción es la limitación de la capacidad vital con una reducción proporcional de los flujos; esto condiciona que la proporción de aire que sale en el primer segundo respecto al total permanezca normal. En el patrón restrictivo tendremos: VEF_1/CVF 70%, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF_1 < 80\%$ del valor de referencia.

En resumen:

- CVF disminuido.
- VEF_1 disminuido.
- VEF_1/CVF NORMAL.

Es conveniente tener en cuenta que una obstrucción severa puede simular una restricción, como consecuencia de la presencia de atrapamiento aéreo. En este último caso, la TLC será normal y, por este motivo, el diagnóstico definitivo de trastorno restrictivo no debe hacerse únicamente mediante espirometría. No obstante, la respuesta al tratamiento puede ayudar a identificar la presencia de atrapamiento aéreo como causa de restricción simulada en el asma.

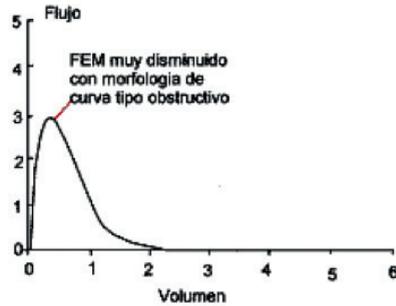
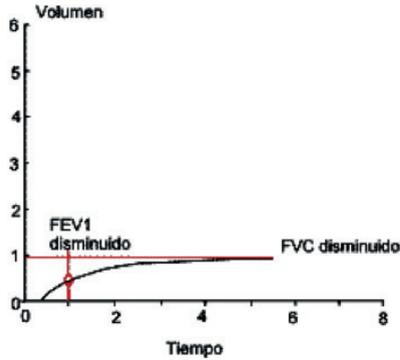
La restricción torácica puede tener su origen a nivel cutáneo, en las estructuras óseas del tórax, en los nervios y músculos que controlan la respiración, en la pleura y el parénquima pulmonar:

- Rigidez de la piel: Grandes quemados.
- Rigidez de la caja torácica: Cifoescoliosis, Toracoplastia, Espondilitis anquilosante.
- Enfermedades de los músculos: Miastenia gravis, Polimiositis, Parálisis diafragmática.
- Enfermedades neurológicas: Síndrome de Guillain-Barré, Poliomiéлитis.
- Rigidez pulmonar: Fibrosis pulmonar idiopática, Neumoconiosis, Sarcoidosis.
- Ocupación alveolar: Neumonía, Hemorragia pulmonar, Edema pulmonar.
- Disminución del parénquima pulmonar: Neumectomía, Lobectomía.
- Anormalidades pleurales: Derrame pleural, Fibrosis pleural.
- Poca movilidad toracoabdominal: Ascitis, Dolor torácico.

7.3. Mixto: Combina características de ambos.

- **Curva de volumen-tiempo:** Podemos decir que la curva del patrón mixto es como una obstructiva “en miniatura”

- **Curva de flujo-volumen:** Se observará tanto de limitación del flujo aéreo como de restricción. Por lo tanto, en el patrón mixto puede verse: $VEF_1/CVF < 70\%$, $CVF < 80\%$ del valor de referencia y $VEF_1 < 80\%$ del valor de referencia.



En resumen:

- CVF disminuido.
- VEF_1 disminuido.
- VEF_1/CVF disminuido

	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
CVF	Normal	↓	↓
VEF_1	↓	↓	↓
VEF_1/CVF	↓	Normal	↓

8. Respuesta broncodilatadora

Es una prueba sencilla que se realiza fundamentalmente para:

- 1) Diagnóstico de asma bronquial.
- 2) En el paciente con EPOC para establecer el grado de reversibilidad de la vía aérea. De todas formas el VEF_1 puede verse influenciado por múltiples factores, por lo que, para pacientes con EPOC, no es una técnica

excesivamente útil para conocer cuáles serán los que respondan al tratamiento con corticoides inhalados.

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV_1 tras la administración de un β -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales de calidad aceptables, como se ha explicado anteriormente. A continuación se administra 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 a salbutamol. No obstante, puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. También puede utilizarse terbutalina y, en algunos casos, bromuro de ipatropio a una dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Tras 10-15 minutos después de los beta-agonista de acción corta y 30 minutos después para el bromuro de ipatropio, se realizan otras tres maniobras espirométricas aceptables. La modificación de los flujos para determinar la respuesta broncodilatadora puede conducir a importantes errores y, por este motivo, parámetros como el FEF_{25-75} o FEF_{50} no deben utilizarse para ver reversibilidad, a no ser que los mismos se obtengan a isovolumen, es decir, dependen muy directamente de la FVC, si ésta cambia tras el broncodilatador, el FEF_{25-75} no son comparables con los obtenidos en la basal.

No hay consenso definitivo para valorar reversibilidad. Los métodos más comunes de expresar esta respuesta son:

1. Porcentaje del valor espirométrico inicial:

$$\frac{(FEV_{1\text{posdilatador}} - FEV_{1\text{predilatador}})}{FEV_{1\text{predilatador}}} \times 100$$
2. Porcentaje del valor teórico:

$$\frac{(FEV_{1\text{posdilatador}} - FEV_{1\text{predilatador}})}{FEV_{1\text{teórico}}} \times 100$$
3. Cambio absoluto en ml:

$$FEV_{1\text{posdilatador}} - FEV_{1\text{predilatador}}$$

El primer método es el más usado. Con respecto a éste, se han propuesto incrementos del 12% y del 15% para decir que la respuesta broncodilatadora es positiva^{1,15,16}, siempre que el incremento del FEV_1 , en valores absolutos sea > 200 ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado.

También debe tenerse en cuenta, que a pesar de que el parámetro generalmente utilizado para evaluar la reversibilidad es el FEV_1 , un aumento aislado de la FVC tras salbutamol (>12% y > 200 ml) no debido a un incremento del tiempo espiratorio es un signo de broncodilatación.

9. Bibliografía

- 1) AMERICAM THORACIC SOCIETY. (1995) «Standardization of spirometry: 1994 update», *Am. J. respire. Crit. Care Med.* 152, pp. 1107-1136.
- 2) CALIFORNIA THORACIC SOCIETY. «Guidelines for the clinical uses of spirometry», <http://www.thoracic.org/ca.html>.
- 3) MILLER M.R., CRAPO R., HANKINSON J., et al. (2005) «General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26, pp.153-161.
- 4) PELLEGRINO R., VIEGI G., BRUSASCO V., et al. (2005) «Interpretative strategies for lungs function test», *Eur Respir J* 26, pp. 948-68.
- 5) PINCOCK A.C., MILLER M.R. (1983) «The effect of temperature on recording spiograms», *Am. Rev. Respire. Dis.* 128, pp. 894-898.
- 6) HANKINSON J.L., VIOLA J.O., PETSONK E.L., EBELING T.R. (1994) «BTPS correction for ceramic flow sensors», *Chest* 105, pp.1481-1486.
- 7) CSAN P., BURGOS F., BARBERÁ J.A., GINER J. (2002) «Espirometría», *Manual SEPAR de procedimientos, Procedimientos de evaluación de la función pulmonar*, Madrid, Luzan 5, pp. 4-15.
- 8) MILLER M.R., HANKINSON J., BRUSASCO V., et al. (2005) «Standardization of spirometry», *Eur Respir J* 26, pp. 319-338.
- 9) D'ANGELO E., PRANDI E., MILIC-EMILI J. (1993) «Dependence of maximal flow-volume curves on time course of predicting inspiration», *J Appl Physiol* 75, pp. 1155-1159.
- 10) BUCCA C.B., CAROSSA S., COLAGRANDE P., et al. (2001) «Effect of edentulism on spirometric tests», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp.1018-1020.
- 11) ENRIGHT P.L., CONNETT J.E., BAILEY W.C. (2002) «The FEV₁/FVC₆ predicts lungs function decline in adult smokers», *Respir Med* 96, pp. 444-449.
- 12) SWANNEY M.P., JENSEN R.L., CHICHTON D.A., BECKERT L.E., CARDNO L.A., CRAPO R.O. (2000) «FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction», *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp. 917-919.
- 13) HANSEN J.E., SAN X.G., WASSERMAN K. (2006) «Should forced expiratory volume in six seconds replace forced vital capacity to detect airway obstruction? », *Eur Respir J* 27, pp. 1244-1250.
- 14) BECKLAKE M.R. (1986) «Concepts of normality applied to the measurement of lung function», *Am. J. Med.* 80, pp.1158-1163.

- 15) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991) «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am. Rev. Respir. Dis* 144, pp. 1202-1218.
- 16) EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. (1993) «Lung volumes and forced ventilator flows», *Eur. Respir.J.* 6 (suppl. 16), pp. 5-40.

CAPÍTULO 7

DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA EN EL ASMA: DE LO FÁCIL A LO COMPLEJO

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR, LUIS PALACIOS COLOM
Y MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO

*Unidad de Gestión Clínica de Aparato Respiratorio. Sección de Alergología.
Hospital Universitario de Jaén*

1. Introducción

El asma es una enfermedad respiratoria que consiste en la inflamación de los bronquios y produce tos, silbidos, pitos en el pecho y dificultad respiratoria, siendo la alergia una causa importante de asma, aunque no todas las personas alérgicas tienen asma, ni todos los pacientes con asma sufren alergia.

El asma alérgica, al igual que la rinitis alérgica, es una enfermedad que se desencadena por la exposición a determinados alérgenos, como ácaros del polvo, pólenes, mohos, epitelios etc.

La alergia puede influir en el asma de dos maneras: como desencadenante de crisis de asma y como causante de inflamación bronquial crónica. El primero de los casos, es aquel en que una persona entra en contacto con un alérgeno (polvo, ácaros, moho, polen, etc.) y en poco tiempo presenta una crisis de asma. En el segundo caso, el contacto con pequeñas cantidades del alérgeno produce una inflamación interna de los bronquios.

El objetivo del estudio de alergia es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y

se recomienda hacer a todo paciente asmático con síntomas persistentes ya que proporciona información útil para reforzar las medidas de evitación de desencadenantes alérgicos. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad.

2. Pasos en el diagnóstico de alergia en el asma

Para establecer un diagnóstico certero de asma alérgica, es necesario demostrar y constatar la relevancia clínica de los mismos. (correspondencia entre historia clínica y resultados obtenidos en las distintas pruebas realizadas). Figura 1

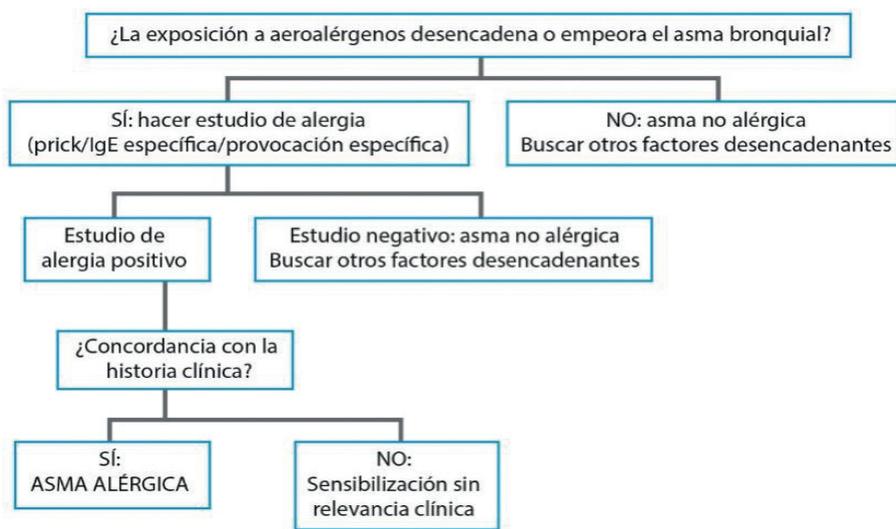


Figura 1. Estudio de alergia (GEMA 4.4).

En la actualidad disponemos de distintas técnicas diagnósticas se complementan entre sí y que nos permiten llevar a cabo un diagnóstico alergológico más preciso en nuestros pacientes con asma (Figura 2). Las técnicas de screening (IgE total, Phadiatop) se utilizan como primer escalón diagnóstico para establecer la sospecha diagnóstica. El segundo escalón lo constituyen las clásicas pruebas

cutáneas intraepidérmicas (prick test) y la determinación de IgE específica frente al extracto completo de la fuente alérgica (olivo, gramíneas, gato etc.). Con el propósito de detectar la positividad frente a determinados componentes de un alérgeno desde hace unos años se emplea en la práctica clínica habitual un tercer escalón diagnóstico, el diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. El diagnóstico por componentes permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada, asociar fracciones proteicas o sus valores a mayor o menor probabilidad de reacción y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización. Estos avances en la precisión del diagnóstico en los pacientes alérgicos se han traducido en una mejor indicación de la inmunoterapia y por tanto de la eficacia de la misma.

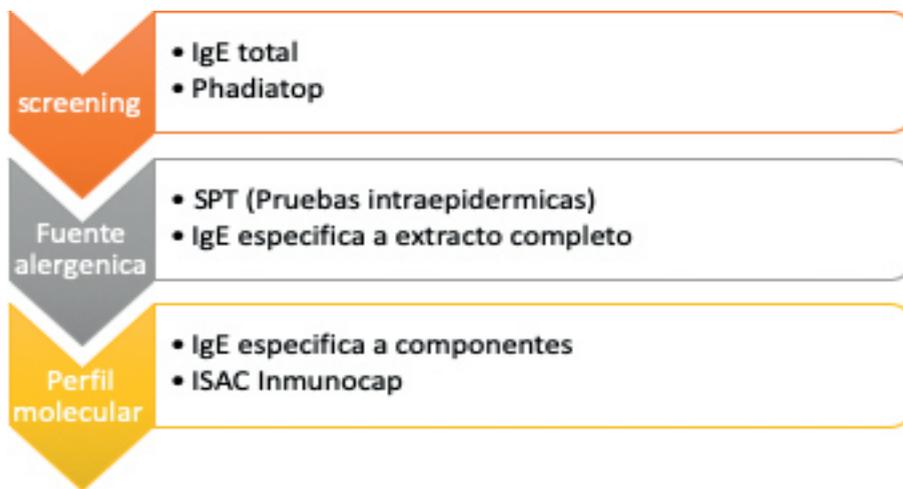


Figura 2. Escalones en el diagnóstico alergológico del paciente con asma.

2.1.La historia clínica.

El diagnóstico alergológico en el asma se basa en una primera fase en una exhaustiva historia clínica siendo la herramienta fundamental para el diagnóstico de alergia. Permite identificar factores de riesgo (familiares y/o personales) y establecer la sospecha entre la exposición a un alérgeno o alérgenos y la presencia de síntomas.

Durante la anamnesis deberemos prestar especial atención a intentar identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (momento del contacto con el paciente, intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia y momento de aparición de estos...), la estacionalidad de los síntomas, junto con los antecedentes personales (sobre todo rinitis) o familiares de atopía (asma, rinitis, eccema, alergia alimentaria).

2.2. Técnicas de screening

2.2.1. IgE total

La inmunoglobulina E es el tipo de anticuerpo implicado clásicamente en los procesos alérgicos, especialmente en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I, y en la respuesta inmune a diferentes patógenos como parásitos.

Las cifras de IgE total se elevan principalmente en los pacientes atópicos, aun sin manifestaciones de enfermedad alérgica, pero también en personas con otras patologías como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas, neoplasias (especialmente hematológicas).

Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian con más frecuencia a enfermedades atópicas, de forma global los estudios muestran que la determinación de IgE sérica total tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Aparte de algunas enfermedades ya comentadas, la edad, la atopía, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, la genética y el estado inmunológico pueden afectar a los niveles de IgE total mostrando niveles elevados. En la tabla 1 se muestran ejemplos de enfermedades que cursan con IgE total elevada. Además los niveles elevados de IgE no siempre indica patología por lo tanto pueden existir niveles elevados en personas sanas.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que el hecho de que aparezca una IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Por tanto, la función principal de la determinación de IgE total en la práctica clínica será apoyar o descartar una sospecha clínica. Es importante considerar que en los pacientes con una sospecha de reacción alérgica, el estudio alergológico se apoye principalmente en las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, pruebas de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total.

Enfermedades que cursan con IgE total elevada
<p>Enfermedades de prevalencia alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad atópica • Infecciones parasitarias • Cirrosis hepática • Mononucleosis
<p>Enfermedades de prevalencia baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Infecciones: candidiasis sistémica, lepra, coccidiomicosis, SIDA • Enfermedades cutáneas: penfigoide ampoloso, dermatitis acral, eritema nodoso • Neoplasias: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin • Trasplante de médula ósea • Inmunodeficiencias: síndrome hiperIgE, síndrome de DiGeorge, Wiskott-Aldrich, síndrome de Omenn, deficiencia selectiva de IgA • Otras: enteropatía por gluten, hemosiderosis pulmonar primaria, nefritis intersticial medicamentosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, fibrosis quística, síndrome de Guillain-Barré

Tabla 1. Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

2.2.2. *PhadiatoP*

El Phadiatop® es una técnica in vitro, cualitativa, que confirma o excluye la presencia de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos más frecuentes (ácaros, gato, perro, caballo, *Alternaria*, pólenes de *Parietaria*, *Platanus* y gramíneas...), tras la extracción de una muestra de sangre. Su positividad no aporta datos de los alérgenos implicados, por lo que si la prueba ha sido positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos que contienen en la misma muestra inicial. Su especificidad es muy alta (> 90%), con una sensibilidad algo menor.

La utilidad de esta prueba viene determinada por una razón coste-beneficio. Es un buen marcador analítico de alergia y, en presencia de sintomatología, justifica la remisión del paciente para estudio por parte del alergólogo, por lo que estaría indicada su utilización en atención primaria.

Su valor de cómo técnica de screening es superior a la IgE total aislada, tal y como muestra la tabla 2.

IgE total		Phadiatop	Conclusión	Qué hacer a continuación
alta	y	Positivo	alérgico-atópico	cuantificar IgEs específicas
normal	y	Positivo	alérgico-atópico	cuantificar IgEs específicas
alta	y	Negativo	IgE elevada por otras causas o sensibilizado a otros alérgenos no testados	Valorar según historia clínica
normal	y	Negativo	no alérgico	valorar según historia clínica

Tabla 2. Utilidad de las técnicas de screening para el diagnóstico de asma alérgica.

2.3. Técnicas de estudio de la fuente alérgica

2.3.1. Intraepidérmicas o Prick test

Son las pruebas más extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Los Prick test se utilizan para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, es decir las mediadas por IgE, entre las que se incluye el asma alérgica.

La metodología consiste en depositar una gota del extracto del alérgeno la cara anterior del antebrazo (o en una zona de piel sana), y se hace una ligera punción con una lanceta a través de la gota del extracto y la capa más externa de la piel (epidermis). Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con las células responsables de las reacciones alérgicas, los mastocitos. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos reaccionan, liberando unas sustancias que producen inflamación, lo que se traduce en la aparición de una roncha o habón, rodeada de un eritema (piel roja). Esta respuesta se inicia en pocos minutos, y es máxima a los 15 o 20 minutos, para ir cediendo a lo largo de las horas.



La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica

Algunas enfermedades y la administración de algunos medicamentos pueden interferir en el resultado de las pruebas cutáneas, por esta razón es importante siempre añadir en las pruebas un extracto como control positivo (histamina) y un extracto como control negativo (suero fisiológico). En la tabla 3 se detallan de forma general los fármacos que deben evitarse para la realización de pruebas cutáneas.

Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.	
<i>Medicamento</i>	<i>Suprimir durante</i>
Antihistamínicos	
• Astemizol	1-2 meses
• Cetiricina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfieren
B-adrenérgicos, antiH2, teofilina	6-72h
Antidepresivos	
• Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	>10 días
Corticoide tópico	2-3 semanas
Corticoide sistémico	
• Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No es necesario suspender
Otros	
• Ketotifeno	>7 días

Tabla 3: Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría en los casos de asma alérgica. No obstante, en personas con una sensibilización débil, puede ser necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la dermis del paciente dejando un depósito intermedio. Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el prick (a los 15-20 minutos).

La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene mas riesgo de falsos positivos y al poner mas cantidad de alérgeno en contacto con el paciente tiene un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas en personas muy sensibles.



¿Qué significan unas pruebas cutáneas positivas?

Las pruebas cutáneas son un método diagnóstico muy sensible y también con una especificidad elevada. Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de una experiencia para su indicación e interpretación.

Una prueba cutánea por si sola no es diagnóstica de ninguna enfermedad, tan solo indica sensibilización que habrá que poner en relación con una historia clínica concluyente. Las pruebas cutáneas tampoco son predictivas de la aparición de enfermedad, por lo que no se deben utilizar con tal fin, no se deben tomar decisiones basándose solo en las pruebas cutáneas sin una historia clínica que nos apoye. Algunos estudios resaltan que con los prick test hasta un 10% de los pacientes presentan pruebas positivas, es decir sensibilización, asintomática. Fenómenos como la reactividad cruzada también pueden dar lugar a resultados falsos positivos en las pruebas cutáneas.

Cuando existe discordancia entre el resultado de las pruebas cutáneas y la historia clínica tendremos que confirmar o descartar los resultados con los test de exposición, si no están contraindicados, que son la prueba definitiva de referencia para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

2.3.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica nos permite detectar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a un alérgeno determinado. La elevación de la IgE frente a un determinado alérgeno sólo nos indica sensibilización a dicho alérgeno sin indicar de una forma definitiva alergia a dicha sustancia.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgE específica los valores elevados por encima de 0,35 kU/l. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno, por lo que este punto de corte puede ser diferente para cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios.

Como comentábamos en el apartado de las pruebas cutáneas hay que poner siempre en contexto los valores de IgE específica obtenidos y en el caso de discordancia entre la clínica y los datos del laboratorio es necesario un test de provocación para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos tampoco nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada, es decir, distinguir entre múltiples positivos ocasionados por fijación de anticuerpos a componentes proteicos o partes de estos.

2.4. Técnicas de estudio del perfil molecular

En el diagnóstico in vitro se ha avanzado en los últimos años con el denominado diagnóstico por componentes alérgicos o más conocido como “alergia molecular”. Consiste en la determinación de la IgE específica frente a las proteínas alérgicas (un paso más allá de los extractos completos), bien nativas purificadas o recombinantes, a las que los pacientes están sensibilizados.

Estos alérgenos, los podemos clasificar como específicos o genuinos de una fuente alérgica, o como marcadores de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alérgicas.

El diagnóstico por componentes mejora el manejo del paciente con alergia respiratoria al permitirnos:

- Identificar los perfiles individuales de sensibilización IgE y poder establecer determinados patrones específicos para diferentes áreas geográficas que se asocien con perfiles clínicos.
- Identificar en pacientes polisensibilizados la existencia de verdadera sensibilización a proteínas específicas genuinas (cosensibilización) o, por el contrario, de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada (proteínas homólogas presentes en diferentes fuentes alérgicas).
- Optimizar la indicación y composición de la inmunoterapia, así como incrementar su seguridad.

Existen dos métodos para la identificación de componentes alérgicos:

2.4.1. IgE específica a componentes

Técnicas cuantitativas de IgE frente a componentes alérgicos individuales. Actualmente la plataforma que ofrece un catálogo con un mayor número de componentes es Phadia / Thermo Fisher llamado InmunoCAP, da resultados cuantitativos de los niveles de IgE en kU/l con un límite de detección de 0,1 kU/l.

2.4.2. ISAC Immunocap

Además de la determinación individual de IgE específica frente a componentes alérgicos es posible determinar, de manera comercial, simultáneamente IgE con 112 componentes alérgicos en un solo biochip: (ImmunoCAP ISAC® 112.

DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA EN EL ASMA: DE LO FÁCIL A LO COMPLEJO

Este sistema se reserva solo para casos complejos muy seleccionados por el mayor coste y complejidad tanto de la técnica como de la interpretación de los resultados. Los resultados se presentan en forma semicuantitativa (unidades estandarizadas ISAC / ISU) por lo que, aunque están relacionados, no pueden intercambiarse con los que se obtienen con las plataformas anteriormente descritas.



Componentes aeroalergenos especie-específicos

Polen de gramíneas				
Gramma mayor	rCyn d 1	Gramíneas grupo 1	1,7 ISU-E	
Hierba Timotes	rPfl p 1	Gramíneas grupo 1	57 ISU-E	
	rPfl p 4	Enzima cortadora de berberina	0,8 ISU-E	
	rPfl p 5	Gramíneas grupo 5	0,1 ISU-E	
Polen de árboles				
Cedro del Japón	nCry j 1	Pectato liasa	0,6 ISU-E	
Ciprés	nCup a 1	Pectato liasa	1,7 ISU-E	
ID de la muestra:	JVL	Identificación del paciente:	NOMBRE DEL PACIENTE:	09.04.2018 Page 1 / 8

Componentes aeroalergenos especie-específicos

Polen de árboles				
Polen de olivo	rOle e 1	Oleáceas grupo 1	95 ISU-E	
	rOle e 9	Beta-1,3-gucanasa	26 ISU-E	
Plátano de sombra	nPla a 2	Poiligalacturonasa	4,9 ISU-E	
Animales				
Perro	rCan f 5	Arginina esterasa	3,4 ISU-E	
Gato	rFel d 1	Uteroglobina	2,2 ISU-E	
Hongos				
Alternaria	rAlt a 1	Glicoproteína ácida	11 ISU-E	
	rAlt a 6	Enclasa	3,3 ISU-E	
Aspergillus	rAsp f 3	Proteína peroxisomal	8,7 ISU-E	
Ácaros				
B. tropicalis (HDM)	rBlo t 5	Ácaros grupo 5	8,2 ISU-E	
D. pteronyssinus (HDM)	rDer p 2	Familia NPC2	0,1 ISU-E	
L. destructor (storage mite)	rLep d 2	Familia NPC2	5,8 ISU-E	

3. Bibliografía

- 1) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.4. (2019). Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 2) GARCIA POLO, C., et al. (2012), Proceso asistencial integrado, Sevilla, Consejería de salud.
- 3) GARCIA ROBAINA J.C., RODRIGUEZ PLATA E., HERNANDEZ SANTANA G., DIAZ PERERA E. (2015), «Técnicas diagnósticas in vivo», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 4) ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012), «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-17.
- 5) GUERRERO GARCIA M. A. (2012), «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
- 6) PARRA ARROMDO A. (2012), «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp 365-370.
- 7) SANZ LARRUGA M.L., GARCIA FIGUEROA B., LABRADOR HERRILLO M., MARTINEZ QUESADA J. (2015), «Técnicas de diagnóstico in vitro», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.

CAPÍTULO 8

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO

GERARDO PÉREZ CHICA, CELIA LACÁRCEL BAUTISTA
Y MARÍA LÓPEZ LÓPEZ

*Unidad de Gestión Clínica de Aparato Respiratorio.
Hospital Universitario de Jaén*

Introducción

El asma grave constituye un problema de transcendencia mundial, especialmente el asma grave no controlada (AGNC), en comparación con el asma moderada o leve. La introducción de guías y protocolos nacionales e internacionales para la gestión diaria de el asma han logrado considerables beneficios para los pacientes con este nivel de gravedad, especialmente a través del enfoque en reducir la inflamación de las vías respiratorias y la frecuencia de exacerbaciones hacia un mejor control de la misma. El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 en la Guía Española para el manejo del Asma –GEMA- y 4-5 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma -GINA-), incluyendo tanto a pacientes controlados, como a no controlados.

La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos varía de un país a otro y se estima que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central). 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

Para optimizar el manejo de estos pacientes es necesario un correcto diagnóstico, realizar un seguimiento estrecho y sin duda ofrecerle el mejor tratamiento disponible, incluyendo los nuevos avances farmacológicos, como son los anticuerpos monoclonales. En los últimos años, los distintos documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC) sobre Asma Grave y que abordan medidas diagnóstico-terapéuticas destinadas a grupos de pacientes que a pesar de emplear todo el arsenal terapéutico, conseguir una adherencia terapéutica óptima, educarlos en su patología y realizar un abordaje sistematizado de la misma no consiguen controlar su enfermedad, apreciándose en sus protocolos y árbol de toma de decisiones la incorporación de nuevos biomarcadores y tratamientos biológicos que objetivan un impacto directo en reducir el número de exacerbaciones, disminuir el uso de corticoides sistémicos y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. 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, las propuestas actuales del tratamiento del paciente asmático en los distintos escalones terapéuticos de las guías GEMA y GINA.

2. ¿Qué es el Asma Grave No Controlado?

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En la última revisión de la guía GEMA se define al asma grave no controlada como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo (basado en parte en la Task Force ERS/ATS 2013). La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

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

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO

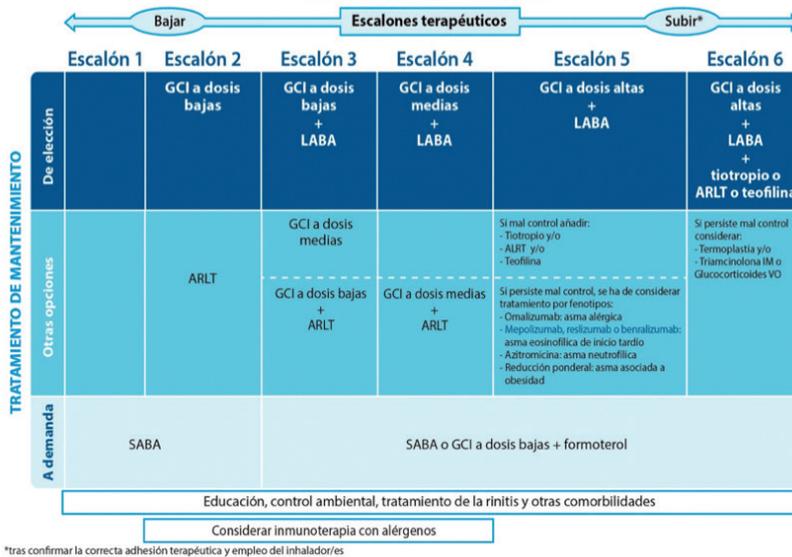


Figura 1: Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma en adultos según la Guía Española Manejo del Asma (GEMA). Fuente: Guía GEMA 4.4 www.gemasma.com

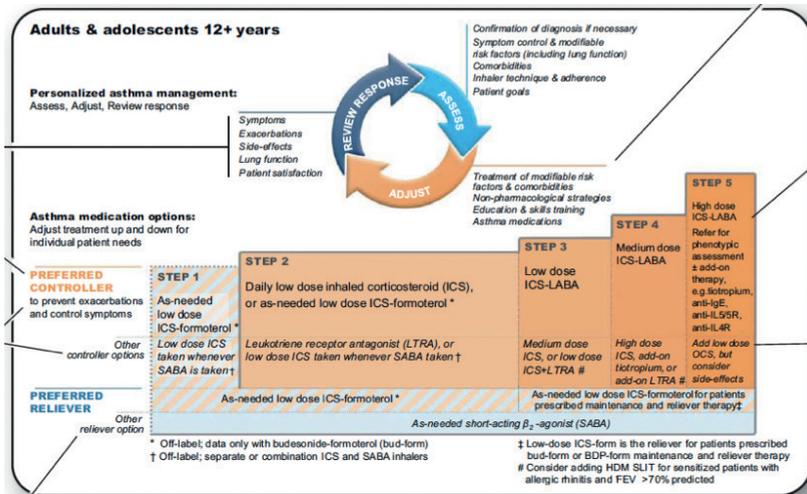


Figura 2. Estrategia de tratamiento para adultos y adolescentes. Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Fuente: Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un AGNC, a diferencia de las formas menos graves de la enfermedad, constituye parte de la acción diagnóstica evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial. En el asma grave se han podido identificar, hasta la fecha al menos cuatro fenotipos/endotipos razonablemente bien definidos, atendiendo a la historia natural, la patobiología, las peculiaridades clínicas y la respuesta terapéutica. La guía GEMA distingue los siguientes fenotipos de asma grave: 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. Cada uno de estos fenotipos implica un tratamiento diferenciado y personalizado distinto, abriendo las puertas, sobre todo en los casos de pacientes con asma alérgico ó con asma eosinofílica grave al tratamiento con terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas.

A continuación se repasarán los distintos tratamientos biológicos que se utilizan en nuestro país, y algún otro que posiblemente en un futuro próximo lo tendremos disponible, con los que podríamos intentar mejorar la situación clínica de este grupo de pacientes.

3. ¿Qué terapias biológicas disponemos en el tratamiento del Asma Grave No Controlada?

3.1. Generalidades

El primer reto que debemos asumir sería el del diagnóstico de asma grave y este debe realizarse en unidades o centros especializados en asma, mediante un abordaje multidisciplinar que se llevará a cabo de forma secuencial, en una serie de visitas de seguimiento, durante un tiempo no inferior a 6 meses.

Las primeras medidas a adoptar valoran fundamentalmente las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, prick-test), pruebas funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FENO), siendo los pacientes clasificados según los distintos fenotipos de asma

grave anteriormente mencionados. Para la GEMA, el término AGNC aglutina dos variedades:

- Asma difícil de tratar. Es el AGNC por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por el bajo cumplimiento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento. Son el resto de los casos de AGNC en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento.

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 fundamentales para poder orientar la utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad y los efectos secundarios de la medicación. El tratamiento del asma se configura en un ciclo continuo que consta de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta.

A continuación detallaremos los anticuerpos monoclonales de los que actualmente disponemos su uso y de algunos que todavía están en fase de aprobación: omalizumab en pacientes alérgicos graves con cifras de IgE elevadas; o mepolizumab, reslizumab y benralizumab en pacientes con exacerbaciones eosinofílicas recurrentes, caracterizados por presentar niveles elevados de eosinófilos en sangre y esputo a pesar de ser tratados con altas dosis de corticosteroides; y dupilumab que se dirige 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 empleadas para el control de la enfermedad.

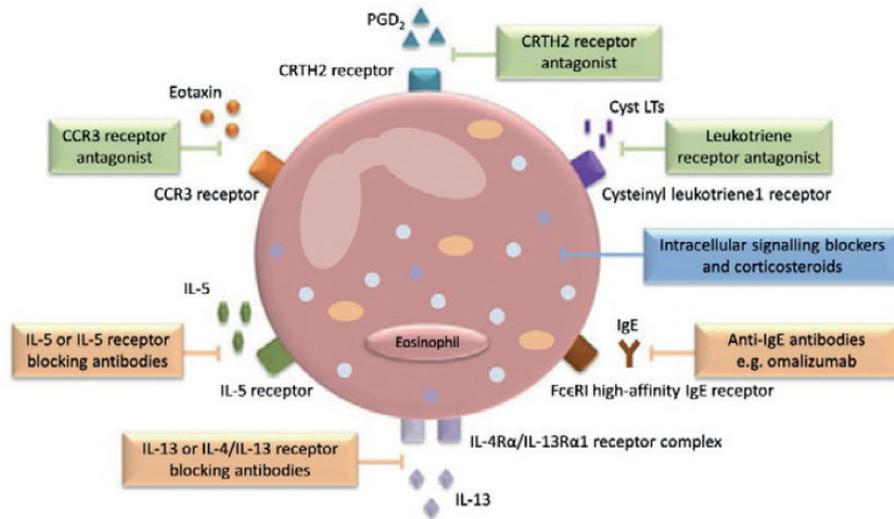


Figura 3. Diagrama esquemático de las terapias que potencialmente reducen la inflamación eosinofílica en el asma. Fuente: Referencia 17 (THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468).

3.2. Anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-IgE

3.2.1. Omalizumab, fué el primer fármaco con la indicación de asma grave alérgico utilizado en nuestro país en el año 2006. Es una terapia biológica aprobada para pacientes ≥ 6 años con asma persistente de moderada a grave, siendo el paciente alérgico a un alérgeno perenne, con valores de IgE en sangre comprendidos entre 30 y 1.500 UI/mL, no controlado con GCI+LABA. Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad.

3.3. Inhibidores de la interleucina 5 (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 dos anticuerpos monoclonales para neutralizar la interleucina 5 (IL-5), mepolizumab y reslizumab, y otro, que bloquea la subunidad del receptor de IL-5 (IL-5R), benralizumab.

3.3.1. 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.

3.3.2. 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.

3.3.3. 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.

3.4. Tratamiento contra IL-4 e IL-13 (fármaco todavía no comercializados en España)

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.

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

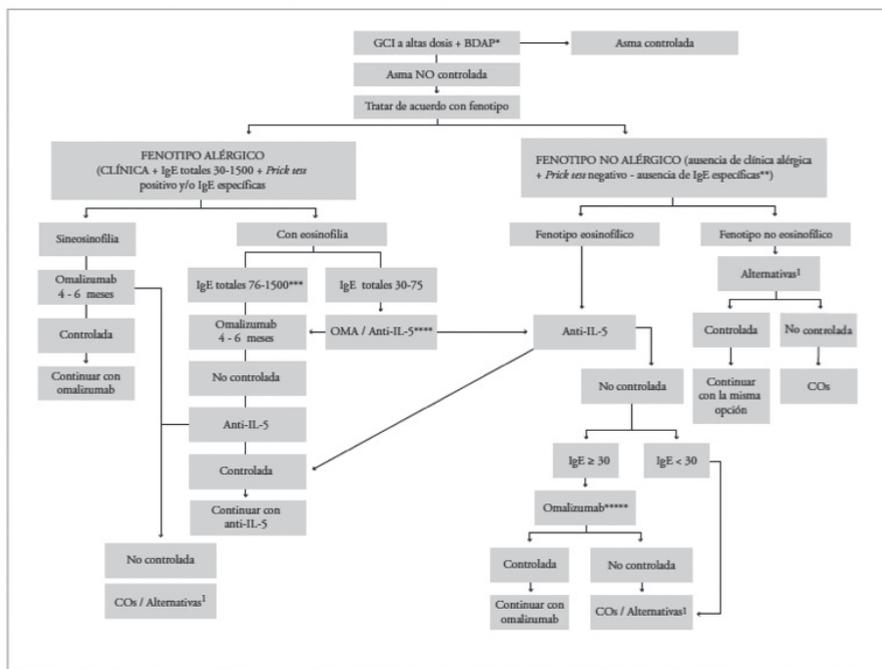
se registró una mejoría del pico flujo espiratorio (PEF) matutino y una disminución clínicamente significativa de los síntomas de asma evaluados con el ACQ5. También disminuyeron los despertares nocturnos y el uso de agonistas beta-2 de acción corta. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en 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.

4. ¿Cómo y cuándo emplear las terapias biológicas?

El Documento de Consenso de Asma Grave de Separ, en relación con estos tratamientos biológicos sistematiza de forma práctica su empleo (Figura 4) y concluye que:

- Omalizumab ha demostrado ser eficaz y efectivo en asmáticos alérgicos graves con IgE entre 30 y 1.500 UI/mL.
- Mepolizumab y Reslizumab han demostrado su eficacia en pacientes con asma persistente grave de fenotipo eosinofílico.
- Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con valores de eosinófilos superiores a 300/ μ l en sangre periférica en el último año o \geq 150/ μ l en el momento de la prescripción (la mayor eficacia se ha demostrado en pacientes con eosinófilos superiores a 500/ μ l).
- Reslizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con \geq 400 eosinófilos/ μ l en sangre periférica.
- Los resultados obtenidos con mepolizumab y reslizumab son similares, si bien las poblaciones estudiadas no son exactamente superponibles.
- Benralizumab podría tener indicaciones similares a los anti-IL-5.
- Dupilumab ha demostrado ser eficaz en la disminución de las exacerbaciones y en la mejoría de la función pulmonar en AGNC, independientemente de la concentración de eosinófilos en sangre periférica.

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO



CSS: corticosteroides sistémicos; COs: corticosteroides orales; GCI: glucocorticoides inhalados (acrónimo en inglés: ICS); LABA: broncodilatador de acción prolongada. Alternativas: incluye la administración de azitromicina, termoplastia o pérdida de peso en función de las características del paciente.

* Pueden asociarse antileucotrienos y/o teofilinas. ** Eventualmente el prick test puede ser positivo por sensibilización alérgica, pero el paciente no debería tener clínica acompañante de alergia. *** En caso de presentar el paciente un valor de IgE superior a 1.500 UI/L se aconseja utilizar la dosis máxima de omalizumab prevista en la ficha técnica. **** Uso indistinto de omalizumab o anti-IL-5 (mepolizumab o reslizumab indistintamente). ***** En caso de tratarse de un paciente no alérgico, su administración se consideraría fuera de ficha técnica (uso compasivo).

Figura 4. Algoritmo terapéutico del Asma Grave. Fuente Referencia 1 (ALVAREZ, FJ. (2018). «Documento de consenso de asma grave en adultos». Monogr Arch Bronconeumol.(5):pp.57-74).

Las recomendaciones elaboradas y publicadas en ese mismo documento de consenso en relación con el tratamiento del paciente con asma grave con monoclonales son:

- En la mayoría de los pacientes con AGNC de fenotipo alérgico, omalizumab es la primera opción de tratamiento, independientemente de la concentración de eosinófilos.
- En AGNC de fenotipo eosinofílico de inicio tardío, están indicados los fármacos anti-IL-5 como primera opción.
- En asmáticos graves no controlados alérgicos con eosinófilos superiores a 300/ μ l en los que ha fracasado omalizumab, los anti-IL-5 son una alternativa válida.

Recientemente, GINA ha elaborado un documento sobre diagnóstico y tratamiento del asma grave. En la figura 5 se detalla el protocolo de actuación terapéutica en estos pacientes según propone esta iniciativa global.

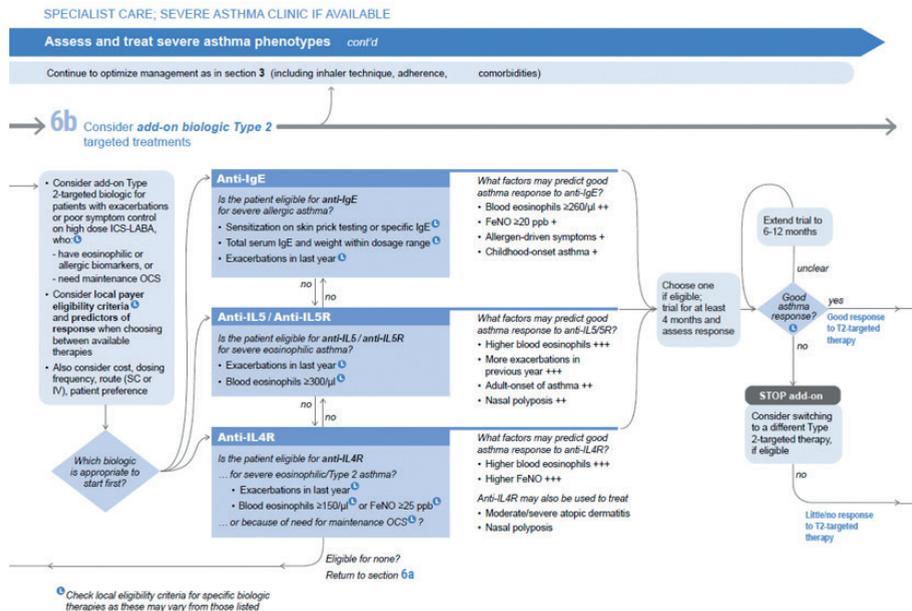


Figura 5. Evaluación y tratamiento del asma grave según GINA. (Fuente: Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org).

5. Conclusión

La era de los productos biológicos está transformando el manejo del asma grave; sin embargo, son necesarios nuevos estudios que nos ayuden a identificar de forma más precoz y precisa a este grupo de pacientes. No obstante, existen diferentes obstáculos en el tratamiento con agentes biológicos, como pueden ser el cruce de las diferentes vías en la patogénesis del asma que pueden originar la falta de éxito completo de estas terapias además de sus altos costos de producción y los posibles efectos secundarios. La aparición de nuevos biomarcadores y tratamientos biológicos podrán ayudarnos en los próximos años a un mejor control de la enfermedad asmática.

6. Bibliografía

- 1) ALVAREZ, FJ. (2018). «Documento de consenso de asma grave en adultos». Monogr Arch Bronconeumol, pp. 57-74
- 2) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», LancetRespirMed, 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) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2019). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .. Updated 2019. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>

- 8) GINA. «Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management». Global initiative for asthma, 2019, www.ginasthma.org
- 9) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 4.4. (2019). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 10) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma ». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
- 11) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94
- 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
- 13) PAVORD, I. (2019). « Severe T2-high asthma in the biologics era: European experts' opinión» . *Eur Respir Rev* 28: 190054
- 14) PEREZ, G. (2015). «Asma grave no controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro» en M. Alcántara (coordinador), *Nuevas fronteras en las enfermedades alérgicas respiratorias*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 202-215.
- 15) QUIRCE, S. (2017). «Biologics in the treatment of severe asthma », *Allergol Immunopathol (Madr)* 45(S1):45-49
- 16) REDDEL, HK. (2019). «GINA 2019: a fundamental change in asthma management» . *Eur Respir J* 53: 1901046
- 17) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
- 18) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.

SOBRE LOS AUTORES

María Antonia Navarrete del Pino

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario de Jaén. 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). Autora de publicaciones entre las que destacan las dedicadas a la Alergia al látex, así como numerosas comunicaciones internacionales, nacionales, regionales y capítulos de libro en relación con la patología alérgica.

Luis Palacios Colom

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en Hospital Universitario 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.

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 Hospital Universitario de Jaén. 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 la comisión de Docencia del Hospital Universitario de Jaén. Presidente de la comisión de redacción de la Revista Médica de Jaén, editada por el Hospital Universitario de Jaén. Vocal de Alergosur.

José Fernando Florido López

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). 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^a 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 (1^a Edición), organizado por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada.

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 de factor impacto.

Mariano Cubero Sánchez

Doctor en Medicina, Premio extraordinario de Doctorado. Especialista en Pediatría y sus áreas. Encargado de la unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil del Hospital Universitario de Jaén. Miembro de las Sociedades de Pediatría nacionales y regionales. Miembro de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica y de su Grupo de Educación de ASMA, siendo Director y Coodirector de los distintos Cursos Nacionales de Educación de ASMA. Miembro de la Sociedad Andaluza de Neumología Pediátrica, de la cual ha sido Presidente durante una legislatura, y vocal en dos legislaturas. Miembro de la Sociedad Española de Fibrosis Quística. Director de cursos monográficos de doctorado de la Facultad de Medicina de Granada. Autor y coautor de publicaciones nacionales e internacionales sobre Neumología Pediátrica.

Luz María Martínez Pardo

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Actualmente desempeña su labor como pediatra en el Hospital Universitario de Jaén, con labor asistencial específica en el campo de Neumología pediátrica y con certificación de calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Co-autora de varios capítulos de libros y numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de Pediatría, Cuidados Intensivos Pediátricos y Neumología infantil. Tutor clínico de residentes.

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.

Ana María Carrillo Colmenero

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Radiodiagnóstico. Actualmente desempeña su labor profesional como radióloga en el Hospital Universitario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Avanzado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía). Co-autora de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas médicas. Múltiples comunicaciones regionales, nacionales y varias internacionales en congresos de Radiología. Tutora clínica de estudiantes de Medicina (Facultad de Granada) desde el curso académico 2017-2018 y tutora de Residentes en Formación de Radiodiagnóstico: desde el año 2007 hasta el momento actual. Participación como vocal en subcomités hospitalarios (cáncer esófago-gástrico, cáncer de colon y recto, y cáncer ginecológico), en la Comisión de Formación, en la Comisión de Docencia, y como asesora en la UGC de Diagnóstico por Imagen.

María del Carmen Ortiz Pegalajar

Licenciada en Medicina. Especialista en Radiodiagnóstico. Experta en imagen cardiaca y radiología de la mama (Universidad de Barcelona). Actualmente desempeña su labor profesional como médico radiólogo en el Hospital Universitario de Jaén. Autor/co-autor de varias comunicaciones nacionales en congresos de Radiología. Participación en el subcomité de enfermedades pulmonares intersticiales.

Carmen María Escobedo Araque

Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada (2009-2015). Actualmente completando su formación especializada en Radiodiagnóstico, como Médico Interno Residente en el Hospital Universitario de Jaén” desde mayo de 2016 hasta el momento actual.

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.

Gerardo Pérez Chica

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Neumología. Actualmente desempeña su actividad profesional como neumólogo en Hospital Universitario de Jaén. Miembro de la Junta Directiva como Vicepresidente 1º 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 Hospital Universitario de Jaén. Coordinador Hospitalario del Proceso Asistencial EPOC del Hospital Universitario 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 autor de numerosos capítulos de libros y publicaciones nacionales.

Celia Lacárcel Bautista

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Hospital Universitario 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.

María López López

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Especialista en Neumología. Facultativo Especialista de Área en Hospital Universitario de Jaén. Máster Universitario En Enfermedades Respiratorias y Experto en Tabaquismo

ambos por la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada. Experto Universitario en Bronquiectasias por la Universidad de Alcalá de Henares. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales en congresos de Neumología.

Otras publicaciones de la UNIA

Actualización en alergología para médicos de atención primaria (2018).

Formación práctica en alergología para médicos de atención primaria (2017).

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias (2016).

Alergología práctica para médicos (2015).

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo (2014).

Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria (2013).

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI (2012).

Puesta al día en patología alergológica (2011).

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea, que origina episodios recurrentes de disnea, sibilancias y tos, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra.

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial, de hecho es cada vez más frecuente entre los niños y los jóvenes. Se calcula que la padece el 5 por ciento de la población adulta y el 10 por ciento de los niños y adolescentes.

A pesar de los avances terapéuticos, diversos estudios poblacionales muestran que estamos muy lejos aún de tener a nuestros pacientes asmáticos bien controlados (ausencia o disminución de las manifestaciones de la enfermedad a su mínima expresión). Por tanto, resulta esencial establecer estrategias globales dirigidas a obtener un buen control de nuestros pacientes asmáticos, siendo imprescindible la formación de los profesionales, la coordinación entre niveles asistenciales y, sobre todo, la educación sanitaria del asmático.