



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**OPTIMIZANDO EL ABORDAJE
DEL ASMA BRONQUIAL**

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

**OPTIMIZANDO EL ABORDAJE
DEL ASMA BRONQUIAL**



EDITA:

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA (2023)

Monasterio de Santa María de las Cuevas
Américo Vespucio, 2. Isla de la Cartuja
41092 Sevilla

Sede Antonio Machado de Baeza
Palacio de Jabalquinto. Plaza de Santa Cruz s/n
Baeza 23440 Jaén

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

© De la coordinación: Manuel Alcántara Villar
Cubierta y maquetación: Jorge Torvisco

Fecha de la edición: 2023

ISBN: 978-84-7993-396-8

DEPÓSITO LEGAL: SE 793-2023

ÍNDICE

Presentación	6
Capítulo 1. Los objetivos del tratamiento del asma. Seguimiento y control	8
Capítulo 2. Interpretación de la Espirometría y su aplicación clínica	34
Capítulo 3. Importancia del estudio alergológico en el asma	48
Capítulo 4. Radiografía de tórax en el diagnóstico del asma	62
Capítulo 5. Uso adecuado de los dispositivos de inhalación para el asma	87
Capítulo 6. ¿Cómo debemos actuar ante una crisis de asma? . . .	106
Capítulo 7. Embarazada con asma ¿se puede tratar?	127
Capítulo 8. ¿Cuál es el papel de la inmunoterapia en el tratamiento del asma?	142
Capítulo 9. Peculiaridades del tratamiento del asma en la edad pediátrica	157
Capítulo 10. Avances en el manejo del asma difícil de tratar y asma grave	177
Sobre los autores	189

PRESENTACIÓN

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

Coordinador

El asma bronquial es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo la primera enfermedad crónica en la edad pediátrica. Se caracteriza por una inflamación de las vías respiratorias que conduce a la obstrucción del flujo de aire y a la dificultad para respirar. El asma es una enfermedad que afecta a la calidad de vida de las personas que la padece y puede ser una condición potencialmente mortal si no se trata adecuadamente.

A pesar de los avances significativos en el tratamiento del asma en las últimas décadas, todavía hay muchas personas que no logran controlar adecuadamente su enfermedad. Muchos pacientes continúan experimentando síntomas a pesar de tomar medicamentos y seguir las recomendaciones médicas. Esto puede deberse a multitud de factores, como una mala adherencia al tratamiento, una falta de comprensión de la enfermedad o una falta de seguimiento por parte de los profesionales sanitarios.

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.

En este libro, se abordan las últimas recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del asma, con un enfoque multidisciplinar. A lo largo de sus diez capítulos, se describe como llegar a establecer un diagnóstico correcto del asma (interpretación de pruebas alérgicas, espirometría y técnicas de imagen), uso adecuado de los distintos dispositivos de inhalación, las peculiaridades del tratamiento en el embarazo y en la edad pediátrica, el importante papel de la inmunoterapia en el tratamiento del asma alérgica, así de como debemos actuar ante una crisis de asma o cuales son los avances actuales y futuros en el asma grave o de difícil control.

Como coordinador de esta obra, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los autores de los distintos capítulos, tanto por sus valiosas aportaciones, resultado de su gran conocimiento y experiencia sobre el tema, como por el esfuerzo que supone todo el proceso de búsqueda de información y redacción de los mismos.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador

CAPÍTULO 1

LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL ASMA. SEGUIMIENTO Y CONTROL

PEDRO GUARDIA MARTÍNEZ

*Jefe de Servicio de Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
Prof. Asociado Medicina. Departamento Medicina. Universidad de Sevilla*

1. Introducción

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. En la actualidad entendemos el asma como una *“enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”* (GEMA 5.2). Al ser una enfermedad crónica, incluida en las diferentes estrategias de cronicidad vigentes, el objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de la patología y la prevención del riesgo futuro, especialmente de las exacerbaciones, que pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una carga para la sociedad. Además, es una enfermedad compleja, heterogénea y con una gran variabilidad, lo que genera un enorme impacto para los pacientes, sus familias y la sociedad en general (GINA 2022).

En la actualidad, no disponemos de un tratamiento curativo para el asma a pesar de los grandes avances terapéuticos, salvo en el caso del asma alérgico, en el

que estando indicada la inmunoterapia específica está así lo consiga, por lo que el objetivo fundamental es su control. Todas las recomendaciones, guías y protocolos, establecen el papel de la educación como elemento clave en el manejo y control de esta enfermedad (CANO-DE LA CUERDA, R. 2010, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 2022).

La prevalencia del asma en España se estima en un 5% en adultos y un 10% en la población infantil (GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO EN ASMA 1996). Sin embargo, a pesar de la existencia de tratamientos farmacológicos cada vez más eficaces y seguros, tal como han reflejado en diferentes estudios en nuestro país el grado de control del asma es escaso, reseñándose tasas de control adecuado situadas entre el 13 y el 28% (PRICE, D. 2014).

El control del asma se basa en 3 pilares fundamentales, claramente relacionados interconectados entre sí: evaluar al paciente, ajustar el tratamiento y revisar la respuesta al mismo (GINA 2022).

El control del asma significa el grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas y de los factores de riesgo para evitar una evolución clínica desfavorable.

2. Objetivos del tratamiento del asma bronquial

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 la mortalidad (Tabla 1). Estos objetivos pueden ser alcanzados en una amplia mayoría de nuestros pacientes asmáticos con un uso eficiente de los recursos actualmente disponibles en las distintas esferas a emplear.

Debemos entender, por tanto, como control del asma el grado en el que los síntomas del asma pueden observarse en el paciente o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma incluye dos dominios: control de los síntomas y de los factores de riesgo para evitar una evolución clínica desfavorable.

El mal control de los síntomas supone una molesta situación para el día a día de los pacientes y un factor de riesgo para presentar exacerbaciones. Los factores

Tabla 1. Objetivos del tratamiento del asma (adaptada GEMA 5.2).

<p>En dominio actual</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevenir síntomas diurnos, nocturnos y ocasionados por ejercicio físico • Empleo de agonistas B2 adrenérgicos de acción corta menos de 2 veces al mes • Mantenimiento de la función pulmonar "normal" para sus características • Vida diaria sin restricciones y manteniendo actividad física • Mantenimiento y de cumplimiento de las expectativas de pacientes y/o familiares
<p>En dominio de riesgo futuro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de exacerbaciones y mortalidad • Minimizar pérdida paulatina de la función pulmonar • Evitar efectos indeseables de la medicación
<p>Evitar la inercia terapéutica</p>

de riesgo son cualquier condicionante que aumenta la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones asmáticas, pérdida de función pulmonar o efectos secundarios de la medicación (MILLER, M. K. 2007). El manejo del asma para el control sintomático y la reducción del riesgo debe incluir:

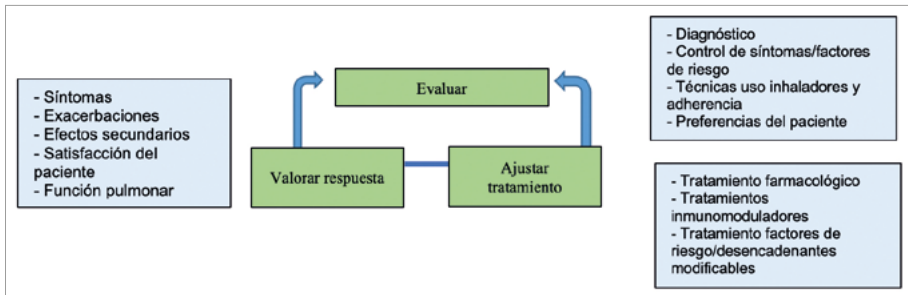
- Tratamiento farmacológico/inmunomodulador (glucocorticoide (ICS), broncodilatadores agonistas betaadrenérgicos de acción prolongada (LABA), broncodilatadores anticolinérgicos de larga acción (LAMA), broncodilatadores agonistas betaadrenérgicos de acción rápida (SABA), inmunoterapia alergenoespecífica (ITA), biológicos, ...).
- Tratamiento de factores de riesgo modificables (autovigilancia de síntomas y/o PEF, evitación de exposición al humo del tabaco, evitación de alimentos en caso de alergia alimentaria confirmada, neuroalérgenos...).
- Tratamientos/estrategias no farmacológicos (consejo de abandono tabáquico, realización de actividad física diaria, técnicas de respiración...).

Para un adecuado control del asma, se seguirá tanto estrategias de forma global como individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado, junto a medidas de supervisión, control ambiental y educación para el asma. (LOUIS-PHILIPPE BOULET 1999) El tratamiento farmacológico debe ajustarse según el nivel de control del paciente, considerando las opciones terapéuticas más efectivas, la seguridad y el coste de las distintas alternativas, y teniendo en cuenta la satisfacción del paciente con el nivel de control alcanzado. Es necesaria una evaluación periódica del enfermo para determinar el cumplimiento de los objetivos. Debe evitarse la inercia clínica y los factores que la determinan, tanto por parte del paciente, como del profesional y del sistema sanitario.

Hay numerosas evidencias que indican que una elevada proporción de pacientes asmáticos no tiene un buen control de su enfermedad (CAZZOLETTI, L. 2007). En España, donde el correcto control del asma es considerado un objetivo terapéutico (VENNERA, M. C. 2009), existe el mismo problema. Así, en la muestra española del estudio AIRE el 50% de los pacientes consideraba que su asma estaba bien controlada, aunque padecían síntomas graves persistentes (RABE, K.F. 2000). Un adecuado control del asma tiene evidentes efectos sobre la supervivencia, la calidad de vida de los pacientes y con menores costes socio-sanitarios (BRAMAN, S. S. 2006).

Para la consecución de un buen control de la enfermedad asmática es esencial que el propio paciente, y en su caso los familiares, reciban una adecuada formación sobre el automanejo del asma, debiendo estar incluida la información sobre la enfermedad, nociones sobre el dispositivo inhalador recomendado, la adherencia al tratamiento y todo ello informado verbalmente y por escrito en un “plan de acción”, junto a medidas de autovigilancia y revisiones periódicas (Fig. 1).

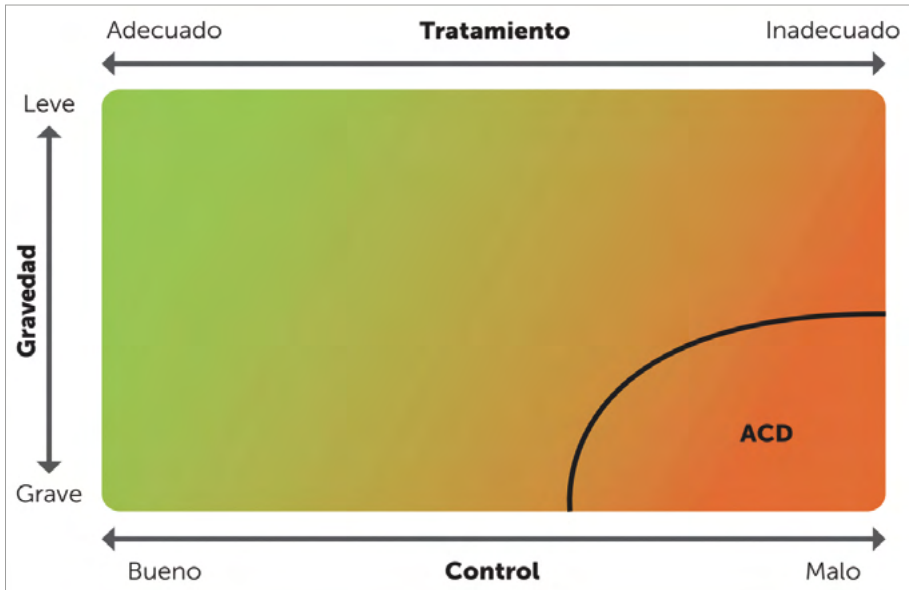
Figura 1. Manejo del asma basado en el control (modificado de FERNÁNDEZ AGUIRRE, C).



2.1 Control del Asma y su evaluación

Consideramos como control del asma el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento (STOLOFF, S. W. & BOUSHEY, H. A. 2006), TAYLOR D.R. 2008), reflejando en buena medida la idoneidad del tratamiento del asma. Figura 2

Figura 2. Relación entre la gravedad y el control en el asma.
(Tomado de GEMA 5.2).



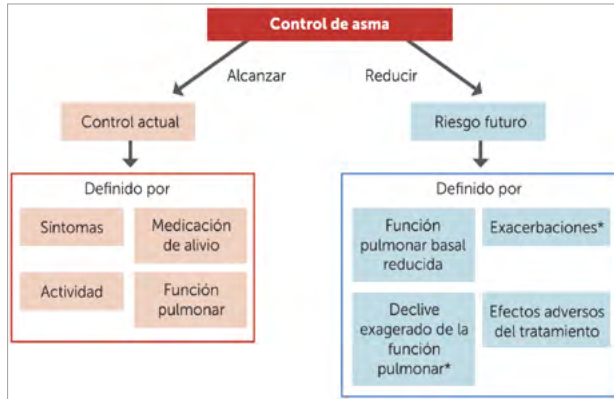
Siguiendo la clasificación de asma, basada en el control (GEMA 5.2), el asma puede o clasificar en: *asma bien controlada*, *asma parcialmente controlada*, y *asma mal controlada*, tabla 2.

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos.
(Adaptada GEMA 5.2).

	Bien controlada (Todos)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días/mes	>2 días/mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitaciones de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad medicación de rescate (SABA)	Ninguna o ≤ 2 días/mes	>2 días/mes	
Función pulmonar	≥ 80% teórico	≥ 80% teórico	
• FEV ₁	≥ 80% del mejor valor personal	≥ 80% del mejor valor personal	
• PEF			
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

Pero debemos tener en cuenta que habrá de valorarse que el control cuenta con dos dominios fundamentales: por una parte, las manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente (control actual) y, por otra, sus posibles consecuencias (riesgo futuro), mostrado en la figura 3.

Figura 3. Dominios y factores de riesgo que determinan el grado de control del asma.
Tomada GEMA 5.2.



Para evaluar el grado de control de asma y siguiendo su definición, es necesario utilizar un conjunto de herramientas (BATEMAN E.D. 2004). La herramienta fundamental para esta evaluación del control del asma es la revisión médica continuada de seguimiento. En cada una de las revisiones se evaluarán los dominios control actual y riesgo futuro de exacerbaciones, la posible existencia de obstrucción fija al flujo aéreo y de efectos adversos asociados al tratamiento y, por último, y de importancia capital, la adhesión terapéutica, incluyendo un recuerdo del plan de autocuidados y acciones ante la descompensación de la enfermedad, tratando de reforzar en cada visita la relación entre el profesional sanitario y el paciente.

En la práctica clínica habitual empleamos para la evaluación del dominio de control actual diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente. De ellos y con validación para nuestro país está el Test de Control del Asma (ACT) (VEGA J.M. 2007). y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ) (PICADO C. 2008). La validación para el ACT es más detallada para su uso en la

clínica diaria, con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con un asma bien controlada, una puntuación entre 19 y 16 con un asma parcialmente o no bien controlada, y una puntuación igual o inferior a 15 con un asma mal controlada. También el ACQ está validado para nuestro país y con unos puntos de corte, basados en práctica clínica real, siendo la puntuación para el asma bien controlada $< 0,5$, entre 0,5 a 0,99 para el asma parcialmente controlada y ≥ 1 , para el asma mal controlada. En casos de asma mal controlada tienen una menor usabilidad y fiabilidad.

Los factores asociados al riesgo de sufrir exacerbaciones incluyen la presencia de síntomas no controlados y el antecedente de exacerbaciones graves y pueden incrementar dicho riesgo aún en ausencia de estos dos (Tabla 3). La determinación de biomarcadores de inflamación tipo 2 puede ayudar al fenotipado y a la estratificación del riesgo del paciente asmático, teniendo en cuenta que la eosinofilia en sangre (VEDEL-KROGH S. 2017), o en esputo (BELDA J. 2001) y una FENO elevada en un paciente que recibe glucocorticoide inhalado (ZEIGER R.S 2011), constituyen factores adicionales de riesgo aumentado de exacerbaciones.

Tabla 3. Principales factores de riesgo para presentar exacerbaciones
(Tomado de GEMA 5.2).

<ul style="list-style-type: none"> - Sin control actual: ACT < 20 o ACQ $> 1,5$. - Antecedente de exacerbaciones: ≥ 1 exacerbación grave en el último año o historia de asma casi mortal. - No utilización de esteroide inhalado: ausencia de prescripción, baja adhesión o errores críticos con el dispositivo. - Uso excesivo de medicación rescate: ≥ 3 inhaladores al año (≥ 2 inhalaciones al día). - Inflamación tipo 2: eosinófilos en sangre/esputo aumentados, FE_{NO} elevada. - Función pulmonar: FEV₁ basal bajo, reversibilidad con el broncodilatador. - Problemas psicosociales, bajo nivel socioeconómico. - Exposiciones: humo del tabaco, alérgenos, polución. - Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, embarazo.

En el paciente con asma grave, se ha recomendado el ajuste del tratamiento con glucocorticoide inhalado, teniendo en cuenta la determinación de eosinófilos en esputo o FENO, ya que dicha estrategia se asocia con un menor riesgo de exacerbaciones, si bien no tiene efecto sobre los síntomas o la función pulmonar (PETSKY HL 2018). La espirometría basal forzada es otra herramienta que

puede ayudar en la evaluación del control futuro de la enfermedad, pues un valor basal bajo del FEV1, especialmente si es < 60 % (LIU, Y. 2013), y se acompaña de la presencia de reversibilidad (FERRER M. 2017), han sido identificados como factores que aumentan el riesgo de exacerbaciones.

El control debe evaluarse en cada revisión médica realizada. Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control (incluyendo los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar). Por lo tanto, el grado de control determinará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, según los pasos o escalones terapéuticos que se muestran en el apartado correspondiente.

Una vez analizado cómo es la situación actual del asma, preferentemente en nuestro país, y que entendemos por control y su evaluación, vamos a analizar cómo debe establecerse en plan para el adecuado control actual y evitar riesgos a futuro. Para ello abordaremos en plan de tratamiento farmacológico, el plan para abordar los factores de riesgo modificables y finalmente los Tratamientos/estrategias no farmacológicos.

3. Tratamiento del asma bronquial

3.1 Tratamiento farmacológico

El abordaje del tratamiento del asma debe de realizarse con una visión global, estando consensuado entre el médico y el paciente/familia, estando planteados de forma clara los objetivos a conseguir, los medios para lograrlos y las pautas para su modificación o adaptación a las circunstancias cambiantes de la enfermedad. Establecer de forma clara los dominios control actual y riesgo futuro en el control es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento (BLAKEY J.D. 2013). El tratamiento, de todo paciente asmático, debe ajustarse de forma continua, con el objetivo del control en todo momento de la enfermedad. Esta forma cíclica de ajuste del tratamiento implica que el control del asma debe evaluarse de forma objetiva, que se trate al paciente para alcanzar el control, y que se le revise periódicamente para mantenerlo ((Figura 4). Es decir, si el paciente no se encontrara bien controlado, el tratamiento debe aumentarse en los escalones terapéuticos que sean necesarios para lograr el control,

teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Figura 4. Modelo GEMA 5.2 de ajuste del tratamiento en función del grado de control.



En casos de asma controlada durante al menos 3 meses, el tratamiento de mantenimiento debe reducirse paulatinamente, con el fin de determinar las necesidades terapéuticas mínimas para mantener el control (BATEMAN E.D. 2006). Se dispone de un sistema de puntuación sencillo, que aglutina la información de diferentes variables clínicas (ACT, exacerbaciones previas) y funcionales (valores espirométricos), para establecer el riesgo tras el descenso del tratamiento en pacientes con asma controlada (PÉREZ DE LLANO L. 2019).

De forma habitual solemos clasificar a los *fármacos* para tratar el asma como *de control o mantenimiento*, y de *alivio*, también llamados "*de rescate*". Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse de forma continua durante largos periodos y comprenden a los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA: formoterol, salmeterol, indacaterol, vilanterol), los antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA: tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio) y los fármacos biológicos (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a su menor eficacia.

Los medicamentos empleados como rescate o alivio en el asma se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados (tabla 4) y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio). Se pueden considerar también las combinaciones budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol, utilizadas a demanda, como medicamentos de alivio.

Tabla 4. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados.
(Tomado GEMA 5.2).

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (min.)		
	Inhalador Md	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-24	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	180-240	1440
Indacaterol	-	125	5	120-240	1440

Siguiendo las directrices actuales, para un adecuado tratamiento y control del asma, se establece el tratamiento escalonado de esta en función de la gravedad. Tanto la GINA como la GEMA establecen unos escalones similares, pero dado que la GEMA es una guía de consenso española, multivisión validada por distintas especialidades y pacientes, vamos a seguir el esquema terapéutico de esta (Figura 5).

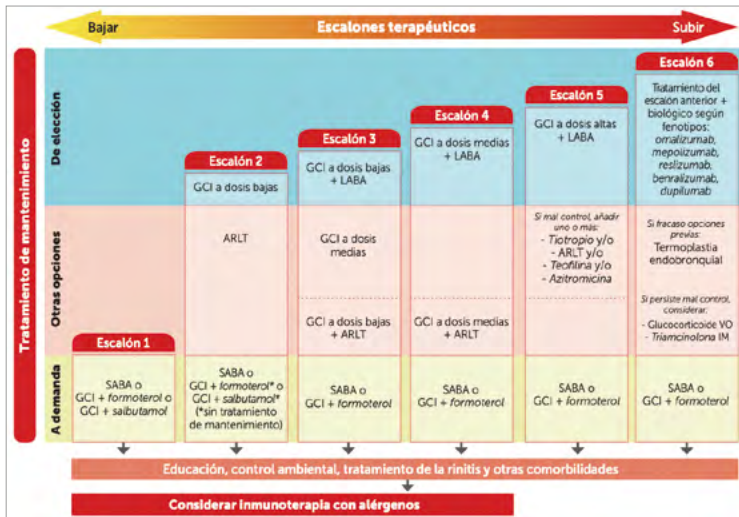
La vía inhalatoria debe ser, en función del mayor depósito pulmonar (DOLOVICH M.B. 2011) y menores efectos secundarios, la de elección para la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento del asma bronquial.

Se recomienda el uso de cámaras espaciadoras cuando se usen pMDI. Su uso evita el problema de la coordinación, mejora la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial, reduce el depósito de partículas del fármaco en la orofaringe, disminuye la tos y la posibilidad de candidiasis oral (que puede asociarse al uso de GCI), disminuye la biodisponibilidad sistémica y, en consecuencia, el riesgo de efectos sistémicos (VINCKEN W. 2018).

Todos los profesionales sanitarios, de cualquier nivel y profesión, implicados en la atención de pacientes con asma deben estar formados en las técnicas de inhalación de cada uno de los dispositivos. De igual manera deberían estar implicados en la instrucción y revisión de la técnica de inhalación.

Se debería controlar periódicamente al paciente en el uso del dispositivo de inhalación prescrito y corrigiéndole los posibles errores. En aras de conseguir la máxima cumplimentación y adhesión al tratamiento se debería utilizar un único tipo de dispositivo y a ser posible incluir en un único dispositivo toda la medicación inhalada necesaria. Tras la instrucción en el uso del dispositivo, se debería entregar al paciente un folleto/QR con la técnica e informarle sobre dónde localizar vídeos con demostraciones de la técnica correcta. En cada una de las visitas de revisión médica o de consulta de enfermería se deben comprobar la técnica de inhalación empleada por el paciente.

Figura 5. Tratamiento escalonado del asma bronquial. (GEMA 5.2).



3.2 Inmunoterapia alergenoespecífica (ITA)

La inmunoterapia alergenoespecífica consiste en la administración de alérgeno/ alérgenos, a los que el paciente es alérgico y clínicamente relevante, con el objeto

de producir la tolerancia ante ulteriores contactos con dicho/s alérgenos. Actualmente podemos emplear tanto la vía subcutánea (ITAsc) como la sublingual (ITAsl).

La ITAsc eficaz para el asma alérgica desde el escalón terapéutico 1, asma leve intermitente, siempre que se asocie de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría la prescripción de inmunoterapia (AGACHE I. 2019). Per se, la ITAsc, estaría indicada en aquellos casos de asma bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos comunes que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados (ABRAMSON M.J. 2010), y se evite el uso de mezclas complejas PITSIOS C. 2015). Hay que aclarar con respecto al tema de mezclas complejas que esta recomendación se basa en evidencias realizadas con extractos denominados nativos y que en la actualidad se están imponiendo los extractos modificados, que aportan un mantenimiento del efecto inmunogénico tienen reducida su actividad alérgica. Así mismo han demostrado reducción de la actividad proteasa que lleva pareja la posibilidad de poder emplear mezclas de las denominadas no homogéneas o complejas (CARNES J. 2018, CALZADA RYCOTE D. 2020, FROILÁN MUÑOZ S. 2014).

La inmunoterapia subcutánea no debe prescribirse a pacientes con asma alérgica en grado grave y en la no controlada, por el elevado riesgo de reacciones adversas graves, incluso mortales (VIRCHOW J.C. 2016). No obstante, una vez estabilizado el paciente, según el tratamiento escalonado del asma (GEMA 5.2) y su pauta en escalera, y si es evidente la relación causa efecto de la etiología alérgica en la clínica de la persona asmática, se instaura la ITA.

La ITA en todo paciente debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tipo de tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción, preferentemente en el caso de la ITAsc.

Una alternativa a la vía subcutánea de la ITA es la inmunoterapia sublingual, que ha mostrado que, en comprimidos o liofilizado oral, es capaz de reducir significativamente los síntomas y el uso de medicación de rescate y mejorar el control en niños, adolescentes y adultos con asma alérgica (OLAGUIBEL J.M. 2005, LIN S.Y. 2013). Las dosis empleadas en la ITAsl son muy superiores a las habitualmente utilizadas en la inmunoterapia subcutánea.

La inmunoterapia sublingual en liofilizado oral de ácaros, cuando se añade al tratamiento farmacológico reglado de mantenimiento, es capaz de disminuir el número de exacerbaciones moderadas a graves (VIRCHOW J.C. 2016) y mejorar el control de la enfermedad, con muy buen perfil de seguridad. Por ello, es recomendable su uso en pacientes adultos con asma moderada controlada o parcialmente controlada (AGACHE I. 2019). Hasta hace bien poco no existían estudios comparativos sobre el coste-efectividad de la inmunoterapia frente a la farmacoterapia convencional. Recientemente han comenzado a aparecer estudios que demuestran que la AIT es rentable en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma en comparación con el tratamiento farmacológico estándar solo. Es probable que se subestime la magnitud de la rentabilidad de la AIT porque la mayoría de los estudios consideraron los costos durante el tratamiento y no los beneficios a largo plazo o los efectos preventivos o profilácticos de la AIT (COX L.S 2019, DHAMI S. 2017).

3.3 Inmunoterapia inespecífica: Fármacos biológicos

En los casos de asma grave, escalón 5 GEMA, (GEMA 5.2) estaría indicado iniciar tratamiento con medicación inmunomoduladora inespecífica, los fármacos biológicos, asociada a las restantes medidas terapéuticas. Estos fármacos tienen un perfil antiinflamatorio e inmunomodulador importante, debiendo ser empleados en función del fenotipado del asma que presente el paciente (GEMA 5.2) (Tabla 5).

Tabla 5. Fenotipos de asma grave (adaptado GEMA 5.2).

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Clinica alérgica + sensibilización alérgenos	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos/neutrófilos esputo	GCO Omalizumab Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis cónica/pólipos nasales EREA Corticodependiente o insensible GCO	Eosinófilos en sangre y esputo IL5 Leucotrienos	Antagonistas leucotrienos Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
No T2	FEV ¹ reducido Atrapamiento aéreo Tabaquismo (antecedentes)	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación Th17 IL8	Azitromicina

Las indicaciones, actuales, de estos fármacos las reseñamos en la Tabla 6. A diferencia de lo que ocurre con la ITA, que su efecto es mantenido, los datos hasta la fecha indican que su efecto, en el tiempo, se reduce paulatinamente tras su retirada.

Tabla 6. Biológicos en asma bronquial grave (adaptado de GEMA 5.2).

Biológico (AGNC)	Indicación (IPT)	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos	Administración
Omalizumab	> 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos con IgE entre 30-1500 UI/ml y FEV1 < 80%	Unión a IgE circulante impidiendo la unión al receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE	Reducción de exacerbaciones del 34 %, pero no mejoría en síntomas, CVRS y función pulmonar en	Reacciones en punto de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE. Autoadministración*
Mepolizumab	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloqueo de IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar. Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	6-11 años: 40 mg c/4 semanas ≥ 12 años: 100 mg c/4 semanas Autoadministración*
Reslizumab	> 18 años con AGEo en tratamiento con GCI a dosis altas más otro controlador con Eo ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Unión al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 Eo y ≥ 1 exacerbaciones en el año anterior del 54 %	Elevación de CPK en sangre	3 mg/kg vía IV c/4 semanas En hospital de día
Benralizumab	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la Fa del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por Ac.) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 Eo y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57 %; y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad.	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes) Autoadministración*

Dupilumab	> 12 años con asma grave con marcadores T2 (Eos \geq 300 o FENO \geq 25 ppb) o	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto)	Reducción de exacerbaciones graves del 50 % y mejoría de función pulmonar Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sanore transitoria	Dosis inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/ 2 semanas (asma grave corticodependiente o con dermatitis atópica asociada. Autoadministración*
------------------	--	--	---	--	---

3.4. Abordaje de los factores de riesgo modificables

3.4.1. Alergia y asma

La presencia de atopia personal y familiar, en niños, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de asma (BALEKIAN D.S. 2017). Por eso siempre debe ser evaluada la etiología alérgica, demostrar su relación causa efectos y actuar en consecuencia.

En el asma de etiología alérgica se deben considerar recomendaciones específicas, tanto desde el punto de vista de las **medidas de evitación/desalergenización**, como de tratamiento inmunomodulador específico con la **Inmunoterapia alergenoespecífica (ITA)**, que previamente hemos abordado, una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente.

Las **medidas de evitación**. Las medidas individuales aisladas, como por ejemplo el uso de fundas de colchón o el de acaricidas, no han mostrado eficacia, ni siquiera para reducir los niveles de exposición (WOODCOCK A. 2003, GOTZSCHE P.C. 2008).) aunque algún estudio, en niños y adolescentes con asma alérgica por ácaros, el uso de fundas de colchón impermeables ha mostrado ser eficaz en la prevención de exacerbaciones.

Por contra las intervenciones específicas combinadas (fundas impermeables, aspiradores y purificadores de aire en el dormitorio ambos con filtro HEPA, etc...) han proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, eficacia clínica (LEAS B.F. 2018).

3.4.2. Tabaquismo

Las personas asmáticas y fumadoras presentan síntomas más graves, una respuesta peor al tratamiento con GCI, incluso en pacientes con asma leve y una pérdida acelerada de la función pulmonar (LAZARUS S.C. 2007, JAMES

A.L. 2005) por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico (CLEARIE K.L. 2012).

Dada la evidencia acumulada sobre la influencia en el desarrollo y/o dificultad en el control del asma por los contaminantes ambientales, la exposición activa/pasiva al humo de tabaco, es básico la evitación de ambos y que el paciente, fumador, abandone el tabaquismo, incluida la exposición pasiva al humo de los cigarrillos electrónicos. Para ello, se debe informar al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación (JIMÉNEZ C.A. 2003), y el uso del vapeo como un método para conseguir la deshabituación tabáquica (BALS R. 2019, CHRISTIANI D.C. 2019).

3.4.3. Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal y la neumocócica no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma.

Aún sin evidencia contrastada y la postura expresada en diversos documentos de consensos internacionales, nacionales y el mismo Sistema Nacional de Salud recomiendan la administración de la vacuna antigripal en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños, y la antineumocócica en pacientes con asma grave (PICAZO J.J. 2013).

3.4.4. Azitromicina

Se emplea, de forma individualizada, en pacientes con AGNC de perfil noT2, por su efecto inmunomodulador, los macrolidos en sentido amplio y de manera controvertida, se emplean en el asma, con resultados dispares (KEW K.M. 2015, HILES S.A. 2019).

3.4.5. Termoplastia bronquial

Consiste en un procedimiento broncoscópico, empleado en pacientes no controlados y con fenotipo inflamatorio noT2, siempre que no existan contraindicaciones para la técnica y se aplique en centros con experiencia. Consigue reducir la capa muscular lisa bronquial mediante aplicación de calor por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, del control y una reducción de las exacerbaciones (CHUPP G. 2017).

4. Educación en asma

4.1 Objetivos

La educación en asma consiste en la adquisición y mantenimiento de conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan implicarse activamente en su tratamiento. Su principal objetivo es mejorar la adhesión terapéutica del paciente. Otros objetivos son transmitir la información básica, formar convenientemente en las técnicas y métodos de autocontrol, conseguir el mejor control posible del asma y, en consecuencia, reducir los costes sanitarios (ERNST P. 1996).

En el abordaje terapéutico del paciente con asma bronquial la educación es un elemento básico e indispensable del manejo integral de la enfermedad, ya que reduce el riesgo de padecer una exacerbación, aumenta su calidad de vida y disminuye los costes sanitarios (BATEMAN E.D. 2004, BRITISH THORACIC SOCIETY 2014). A través de la educación, además, se debe potenciar el autocontrol del paciente. Un autocontrol apoyado por un profesional sanitario reduce el número de consultas, las exacerbaciones y mejora la calidad de vida sin aumentar los costes (PINNOCK H. 2017).

Todo programa educativo debe ser personalizado y tener en cuenta distintas dimensiones: análisis de las necesidades del paciente, motivación, receptividad a propuestas, negociación de competencias a adquirir, mantenimiento en el tiempo, elección de contenidos, de los métodos pedagógicos y evaluación de los efectos.

4.2 Conocimientos y habilidades

Un programa educativo debe contemplar dos grandes aspectos: transmisión de conocimientos y adquisición de habilidades y competencias (tabla 7).

Siempre habrá que conocer y adaptar el plan a cada paciente, a las necesidades, sus conocimientos previos, sus creencias (AHMED S. 2018), su edad, la gravedad del asma que padece y el grado de implicación necesario en su autocontrol y tratamiento.

El plan de las intervenciones debe reflejar: autocuidados por síntomas o monitorización del PEF, planes de acción escritos y revisión regular del control del asma, del tratamiento y de las habilidades por parte del personal sanitario (KUHN L. 2015).

Tabla 7. Información y habilidades básicas que debe adquirir el paciente asmático.
GEMA 5.2.

1. Conocer que el asma es una enfermedad crónica y necesita tratamiento continuo, aunque no tenga molestias.
2. Saber las diferencias que existen entre inflamación y broncoconstricción.
3. Diferenciar los fármacos "controladores" de la inflamación, de los "aliviadores" de la obstrucción.
4. Reconocer los síntomas de la enfermedad.
5. Usar correctamente los inhaladores.
6. Identificar y evitar en lo posible los desencadenantes.
7. Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF).
8. Reconocer los signos y síntomas de agravamiento de la enfermedad (pérdida del control).
9. Actuar ante un deterioro de su enfermedad para prevenir la crisis o exacerbación.

Las intervenciones deben contemplarse en un plan de acción plasmada de forma verbal y por escrito, ya que si no son así realizadas son menos efectivas. Las acciones sólo informativas son inefectivas. Sobre las habilidades a conseguir, se le formará en la toma de la medicación prescrita, en particular en la técnica de los dispositivos de inhalación que utilice; en el reconocimiento de las agudizaciones y cómo actuar precozmente; y en la evitación de los desencadenantes alergénicos (MELANI A.S. 2011). Ante situaciones que solo conlleven intervenciones educativas mínimas (miniplán de acción, conductas de evitación y revisión de técnica de inhalación), han mostrado eficacia si se realizan en cada una de las visitas a los profesionales sanitarios, de forma reiterativa. en las visitas de seguimiento (PLAZA V. 2015).

4.3 Plan de acción

Entendemos como plan de acción al conjunto de instrucciones escritas de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad y control de su asma y el tratamiento habitual prescrito. Este debe estar presente siempre en un programa educativo en enfermedades crónicas como es el caso del asma. Su principal objetivo es la detección precoz del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión. El grado de control, en los que se basará el plan de acción, se evaluará en función de la gravedad y frecuencia de los síntomas asmáticos, o mediante el registro domiciliario diario del PEF,

dependiendo de las preferencias del paciente y/o del médico (DOUGLASS J. 2022, REDDEL H.K. 2004).

El plan de acción debe constar de dos partes básicas: el tratamiento habitual para situaciones de estabilidad clínica y las acciones a realizar en caso de deterioro del asma (Tablas 8 y 9). Éste se revisará siempre en cada visita, programada o no programada, así como durante el ingreso hospitalario o visita en el Servicio de Urgencias.

4.4 Adhesión terapéutica

La adhesión del paciente a su tratamiento es un factor crítico para alcanzar y mantener el control de la enfermedad. Es uno de los puntos críticos en la mayoría de las enfermedades crónicas, como es el caso del asma. Se estima que en el asma no supera el 50% (BOZEK A. 2010, BINGHAM Y. 2020). Una baja adhesión se asocia a un aumento de la morbilidad, así como a un mayor uso de los servicios sanitarios (JENTZSCH N.S. 2012).

La adhesión al tratamiento se debe valorar en cada visita mediante un método validado razonablemente fiable. Entre éstos figura el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), la retirada en farmacia de la medicación o con la combinación de ambos. La baja adhesión o cumplimiento puede ser ocasionado por tres tipos de pacientes: el errático (olvida tomar la medicación), el deliberado (no la toma porque no quiere), y el involuntario (por desconocimiento de la enfermedad o de su tratamiento).

El programa de educación deberá incorporar la determinación del nivel de adhesión y promover las oportunas medidas correctoras en caso de baja adhesión y adaptarlas al tipo de paciente incumplidor. La participación del paciente en la elección del inhalador proporciona una mayor adhesión terapéutica y control de la enfermedad. Por ello, se le debe implicar en la elección del dispositivo de inhalación.

Junto a la educación en el sector sanitario no debemos olvidar que muchos de los pacientes asmáticos son niños y/o adolescentes y la educación en el sector educativo, sobre aspectos de la enfermedad asmática son esenciales. De igual manera en el sector de las oficinas de farmacias se debe hacer hincapié para el mantenimiento y reforzamiento de las medidas educativas implantadas en la población asmática. En ambos sectores la realización de talleres formativos son una acción a destacar.

Tabla 8. Plan estándar cuidados en asma. (GEMA 5.2).

I. TRATAMIENTO HABITUAL	
1.- Tomar diariamente _____	
2.- Antes del ejercicio tome _____	
II. CUÁNDO DEBE INCREMENTAR SU TRATAMIENTO	
1. Valoración del grado de control de su asma	
¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma?	No Sí
¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma?	No Sí
¿Le despierta el asma por la noche?	No Sí
¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día?	No Sí
Si utiliza su medidor de flujo (PEF), ¿los valores son inferiores a _____?	No Sí
<i>Si ha respondido Sí en tres o más de las preguntas, su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual</i>	
2. Cómo se incrementa el tratamiento	
Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente: _____ (Escriba el aumento del nuevo tratamiento)	
Mantenga este tratamiento durante _____ días (especifique el número).	
3. Cuándo debe pedir ayuda al médico/hospital	
Llame a su médico/hospital _____ (Dar los números de teléfono)	
Si su asma no mejora en _____ días (especificar el número)	
_____ (Líneas de instrucciones complementarias)	
4. EMERGENCIA: pérdida grave del control de su asma	
Si tiene una crisis tan grave de ahogo que sólo puede hablar con frases cortas.	
Si tiene una crisis grave de ahogo o asma.	
Si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora.	
1. Tome de 2 a 4 pulsaciones _____ (broncodilatador de rescate)	
2. Tome _____ mg de _____ (glucocorticoides por vía oral)	
3. Solicite ayuda médica: acuda a _____; Dirección _____; Llame al teléfono _____	
4. Continúe usando su _____ (broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica	

Tabla 9. Miniplan de acción para pacientes con asma (GEMA 5.2).

<p>ANVERSO</p> <p>Nombre _____</p> <p>Fecha _____</p> <p>Si en las últimas 24 horas su asma ha empeorado, por haber presentado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ahogo o pitos más de dos veces, o - Ahogo o pitos durante la noche anterior, o - La necesidad de tomar su inhalador de rescate más de dos veces <p>Aumente el tratamiento de la siguiente forma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumente _____ y manténgalo durante _____ días. 2. Si no mejora, inicie _____ (prednisona) 30 mg. 1 comprimido al día, y manténgalo durante _____ días (máximo 3-5)*. 3. Si no mejora, solicite visita con su médico. 	<p>REVERSO</p> <p>Los 4 consejos básicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica. Por eso no deje de tomar diariamente el tratamiento de mantenimiento o habitual y a las dosis acordadas. Es la mejor forma de prevenir crisis o ataques de asma. 2. No fume, ni esté en presencia de otras personas fumando. 3. Si pierde el control de su asma, ¡actúe! Si dispone de un plan de acción, aplíquelo; si no, solicite ayuda médica. 4. Si padece alergia (ácaros, mascotas, pólenes, etc.), evite su exposición. 5. Si repite uso de cortisona*...
--	--

5. Bibliografía

- 1) ABRAMSON M.J. et al (2010). «Injection allergen immunotherapy for asthma», *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (8):CD001186.
- 2) AGACHE I. et al (2019). «EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma», *Allergy* 74, pp. 855-73
- 3) AHMED S. et al (2018). «Interventions to enhance the adoption of asthma selfmanagement behaviour in the South Asian and African American population: A systematic review», *NPJ Prim Care Respir Med* 28, pp. 5
- 4) BALS R, et al (2019). «Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society», *Eur Respir J* 31 pp. 53. doi: 10.1183/13993003.01151-2018.
- 5) BALEKIAN DS, et al (2017). «Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5, pp. 92-6.
- 6) BATEMAN E.D. et al (2004). «Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-44.
- 7) BATEMAN E.D. et al (2006). «Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down», *J Allergy Clin Immunol*. 2006 117, pp. 563-70
- 8) BELDA J. et al (2001). «Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up», *Chest* 119, pp. 1011-7
- 9) BINGHAM Y. et al (2020). «Electronic adherence monitoring identifies severe preschool wheezers who are steroid responsive», *Pediatric Pulmonology* 55(9), pp. 2254-60
- 10) BLAKEY J.D. et al (2013). «Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm», *Prim Care Respir J* 22, pp. 344-52.
- 11) BOZEK A., JARZAB J. (2010). «Adherence to asthma therapy in elderly patients», *J Asthma*. 2010; 47: 162-5.
- 12) BRAMAN, S. S. (2006). «The Global Burden of Asthma», *Chest*. [Online] 130 (1), pp. 4S-12S.

- 13) BRITISH THORACIC SOCIETY (2014). «British guideline on the management of asthma. Thorax 69 (1), pp. 1-192
- 14) CANO-DE LA CUERDA, R. et al. (2010). «Effectiveness of therapeutic education and respiratory rehabilitation programs for the patient with asthma», Archivos de bronconeumología (English ed.), [Online] 46 (11), pp. 600–606.
- 15) CALZADA RICOTE, D et al (2020). «Caracterización y viabilidad in vitro de mezclas de extractos despigmentados polimerizados con Alternaria alternata», J Investig Allergol Clin Immunol 30, Supplement 1, pp. 196
- 16) CARNES J. et al (2018). «Allergoids for Allergy Treatment. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 12(2), pp. 110-119. doi: 10.2174/1872213X12666180221155908
- 17) CAZZOLETTI, L. et al. (2007). «Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study», Journal of allergy and clinical immunology, [Online] 120 (6), pp. 1360–1367.
- 18) CHUPP G et al (2017). «Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies», Eur Respir J 50(2): 1700017. doi: 10.1183/13993003.00017-2017
- 19) CHRISTIANI DC. (2019) «Vaping-Induced Lung Injury», N Engl J Med 6. doi: 10.1056/NEJMe1912032
- 20) CLEARIE KL et al (2012),. «Fluticasone/Salmeterol Combination Confers Benefits in People With Asthma Who Smoke», Chest 141, pp. 330-8.
- 21) COX L.S et al (2019). «The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma», Immunol Allergy Clin North Am 40(1), pp. 69-85. doi: 10.1016/j.iac.2019.09.003.
- 22) DHAMI S, et al (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis», Allergy 72 (12), pp. 1825-1848. doi: 10.1111/all.13208. Epub 2017 Jul 6.
- 23) DOLOVICH M.B. DHAND R. (2011). «Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use», Lancet 377, pp. 1032-45
- 24) DOUGLASS J. et al (2022). «A qualitative study of action plans for asthma», BMJ 324(7344), pp. 1003.

- 25) ERNST P. et al (1996). «Canadian Asthma Consensus Conference Summary of recommendations», *Can Respir J* 3, pp. 89-100
- 26) FERNÁNDEZ AGUIRRE, C et al. El control clínico en asma. Medidas. Programas de educación», en Soto Campos, J.G. (editor) *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*. 3ª edición. Disponible en www.neumosur.net/publicaciones/ebooks
- 27) FERRER M. et al (2017). «Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? », *Respir Med* 126, pp. 26-31.
- 28) FROILÁN MUÑOZ, S. et al (2014). «Optimización y caracterización del proceso de polimerización de *Dermatophagoides pteronyssinus* modificado químicamente con glutaraldehído», *dianas* 3 (1): e20140907 – 1
- 29) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.2 (2022). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. URL: <http://www.gemasma.com>.
- 30) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2022). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- 31) GOTZSCHE PC, JOHANSEN HK (2008). «House dust mite control measures for asthma: systematic review», *Allergy* 63, pp. 646-59
- 32) GRUPO ESPAÑOL DEL ESTUDIO EUROPEO EN ASMA (1996). «Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España», *Med Clin (Barc)*, 106, pp. 761-7
- 33) HILES SA. Et al (2019). «Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations?», An individual participant data meta-analysis», *Eur Respir J* 54(5): 1901381. doi: 10.1183/13993003.01381-2019. PMID: 31515407.
- 34) JAMES AL, et al (2005). «Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 109-14.
- 35) JENTZSCH N.S. et al (2012). «Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med*. 2012; 106: 338-43.
- 36) JIMÉNEZ CA et al (2003). «Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo. Documento de consenso», *Arch Bronconeumol* 39, pp. 35-41

- 37) KEW KM, et al (2015). «Macrolides for chronic asthma», *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD002997.
- 38) KUHN L. et al (2015). «Planning for Action: The impact of an asthma action plan decision support tool integrated into an electronic health record (EHR) at a large health care system», *J Am Board Fam Med* 28, pp. 382-93.
- 39) LAZARUS SC et al. (2007) «Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 175, pp. 783-90
- 40) LEAS BF, et al. (2018). «Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, pp. 1854-69.
- 41) LIN SY, et al. (2013) «Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review», *JAMA* 309, pp. 1278-88
- 42) LIU, Y. et al (2013). «Correction: Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials», *PloS one*, [Online] 8 (6), .
- 43) LOUIS-PHILIPPE BOULET et al. (1999) . «Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Report», *Canadian Medical Association journal (CMAJ)* 161 (11), pp. S1–S12.
- 44) MELANI A.S. et al (2011). «Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control», *Respir Med* 105, pp. 930-8
- 45) MILLER, M. K. et al. (2007). «Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations», *Respiratory medicine* [Online] 101 (3), pp. 481–489.
- 46) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 3 (NAEP EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2015. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/Asthma-Needs-Assessment-Report.pdf.
- 47) OLAGUIBEL JM, ÁLVAREZ MJ (2005). «Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis», *J Investig Allergol Clin Immunol* 15, pp. 9-16.

- 48) PÉREZ DE LLANO L. et al (2019). «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, pp. 1214-21.e3
- 49) PETSKEY H.L. et al (2018). «Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis», *Thorax* 73, pp. 1110-9
- 50) PICADO C. et al (2008). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire», *Clin Ther* 30, pp. 1918-31.
- 51) PICAZO J.J. et al (2013). «Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base», *Rev Esp Quimioter* 26, pp. 232-52.
- 52) PINNOCK H. et al (2017). «Systematic meta-review of supported self-management for asthma: A healthcare perspective», *BMC Med* 15, pp. 64
- 53) PITSIOS C. et al (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper», *Allergy* 70, pp. 897-909
- 54) PLAZA V. et al (2015). «A repeated short educational intervention improves asthma control and quality of life», *Eur Respir J* 46, pp. 1298-1307
- 55) PRICE, D. et al. (2014). «Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey», *NPJ primary care respiratory medicine* [Online] 24 (1), pp. 14009–14009.
- 56) RABE, K.F. et al (2000). «Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study», *Eur Respir J*, 16, pp. 802-807
- 57) REDDEL H.K. et al (2004). «When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? », *Thorax* 59, pp. 922-924
- 58) STOLOFF, S. W. & BOUSHEY, H. A. (2006). «Severity, control, and responsiveness in asthma», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 117 (3), pp. 544–548.
- 59) TAYLOR D.R. et al (2008). «A new perspective on concepts of asthma severity and control», *Eur Respir J* 32(3), pp. 545-54.
- 60) VEDEL-KROGH S. et al (2017). «Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study», *Clin Chem* 63, pp. 823-32
- 61) VEGA J.M. et al (2007). «Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT)», *J Asthma* 44, pp. 867-72

- 62) VENNERA, M. C. et al. (2009). «Factores asociados con el asma grave no controlada y con la percepción del control por parte de médicos y pacientes», *Archivos de bronconeumología* 45 , pp. 2–35.
- 63) VINCKEN W. et al (2018). «Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? », *ERJ Open Res* [Internet]. 4(2). pii: 00065-2018. doi: 10.1183/23120541.00065-2018. eCollection 2018 Apr
- 64) VIRCHOW JC, et al (2016). «Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial», *JAMA* 15 (16), pp. 1715-25
- 65) WOODCOCK A, et al (2003). «Medical Research Council General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma», *N Engl J Med* 349, pp. 225-36.
- 66) ZEIGER R.S. et al (2011). «Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids», *J Allergy Clin Immunol* 128, pp. 412-4.

CAPÍTULO 2

INTERPRETACIÓN DE LA ESPIROMETRÍA Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

ALFONSO MIRANDA PAEZ
Alergólogo Hospital Quirón Salud Málaga

1. Introducción

La espirometría es una prueba diagnóstica consistente en medir los flujos espiratorios y volúmenes de las vías aéreas, es decir del árbol bronquial, con el objetivo de valorar el grado de obstrucción de las misma, siendo la prueba de función pulmonar más utilizada. Dado que el Asma Bronquial (AB) es básicamente una enfermedad pulmonar obstructiva, que se manifiesta por crisis de obstrucción reversible, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en demostrar este hecho, además de una historia clínica de crisis de dificultad respiratoria, sibilancias, tos y cierta sensación opresiva torácica, que como bien conocemos hoy día es la manifestación clínica de un complejo proceso inflamatorio protagonizado por células del sistema inmunológico, y donde la genética de cada persona y la exposición al medio ambiente, también juegan un papel crucial.

Es una prueba fundamental no solo en el diagnóstico de la enfermedad, sino también para realizar una evaluación pronóstica de la misma, de hecho, la mayoría de las guías nacionales e internacionales utilizan parámetros de esta prueba para clasificar su gravedad.

Se puede considerar que es el examen complementario con mayor frecuencia solicitado por los clínicos que tratan a los pacientes asmáticos; siendo de primera elección como prueba diagnóstica, como se recomienda en algoritmo diagnóstico del AB en la Guía Española para el Manejo del asma (GEMA).

2. Consideraciones generales a cerca de la espirometría

La realización de una espirometría se ajusta a normativas en las últimas décadas publicadas tanto por parte de la American Thoracic Society (ATS) como de la European Respiratory Society (ERS) (AMERICAM THORACIC SOCIETY 1995, MILLER M.R. 2005). El personal humano ha de tener un mínimo de formación, llevado a cabo en una Unidad o Laboratorio de Función Pulmonar, normalmente es personal de enfermería, y debe haber siempre un médico.

La exploración se hace un espirómetro, cuyo fabricante tenga unas garantías (normativas de la ATS y ,o ERS); este más frecuentemente es de circuito abierto, es decir el paciente llena sus pulmones con una inspiración máxima de aire ambiental, hasta su capacidad pulmonar total (TLC, *Total Lung Capacity*), y a continuación conectar a la boca con el tubo del espirómetro, con boquillas desechables para realizar la maniobra espiratoria; en los de circuito cerrado, el paciente se conecta a un tubo del espirómetro y tras varias respiraciones a volumen corriente, hará sendas únicas maniobras de inspiración máxima, seguida de otra de espiración forzada, ambas llegando hasta TLC. Siempre se debe repetir la maniobra al menos un par de veces y seleccionar la mejor. Y debe ser calibrado periódicamente, mediante un émbolo de un volumen concreto de aire, con 3-5 litros, así como sometido a medidas higiénicas de limpieza del aparato y filtros, siguiendo las indicaciones del fabricante.

Hoy día hay espirómetros de reducido tamaño que proporcionan todos los parámetros espirométricos de interés. Que más adelante veremos, como el de la figura de pocos centímetros, que además con un programa adecuado se pueden conectar a una computadora.

Los parámetros que obtenemos, flujos de aire, volúmenes etc...para ser correctamente interpretados han de ser correlacionados con unas tablas de valores teóricos de referencia, para determinadas variables biológicas como talla, peso corporal y sexo, es por ello que se debe disponer de tallímetro y peso. Normalmente

Figura 1. Espirómetro portátil de circuito abierto, de tamaño reducido.



la mayoría de clínicos e investigadores consideran normal el 80% de los teóricos valores.

Antes de la realización de la maniobra el paciente ha de estar en reposo, sin haber realizado actividad física violenta al menos en los últimos 15 minutos, y es deseable que no haya tomado medicación broncodilatadora.

Esta maniobra tiene una serie de volúmenes estáticos que se cuantifican cuando esta se hace de manera lenta, así cuando se inspira todo lo que se puede, lo que se obtiene es la capacidad pulmonar total que ya hemos visto, TLC, que es todo el aire máximo contenido en los pulmones; La capacidad vital(CV) es la máxima cantidad de aire que una persona puede expulsar de los pulmones tras una inhalación máxima; además de todo ese aire tras una espiración máxima (CV), una parte que queda siempre dentro que no se puede expulsar, que es el volumen residual (VR); todo esto se puede apreciar en la Figura 2; varía mucho dependiendo de la edad, talla, sexo y peso, así en varones jóvenes sanos puede ser de 4-5 litros y en mujeres 3-4 litros, y en atletas mucho más; disminuye con el envejecimiento por la disminución de la elasticidad de los pulmones y la caja torácica. Aun siendo una técnica de gran utilidad, tiene sus contraindicaciones, la mayoría de ellas son relativas, donde se ha de valorar beneficio/riesgo dependiendo siempre de cada caso clínico. En la tabla 1 se describen las indicaciones y las contraindicaciones,

apareciendo casi todas como relativas, y como he dicho antes, dependiendo de la circunstancia cualquiera de ellas se podrían convertir en absolutas.

Figura 2. En la figura se observa un ciclo ventilatorio, tanto a volúmenes normales como realizando maniobras máximas de inspiración y espiración: TLC capacidad pulmonar total (terminología anglosajona) .RV es el volumen residual .VC es la capacidad vital Vt volumen corriente, que se inspira o espira en reposo. IC capacidad inspiratoria. ERV Volumen de reserva espiratoria . FRC Capacidad funcional residual. IRV volumen de reserva inspiratoria.

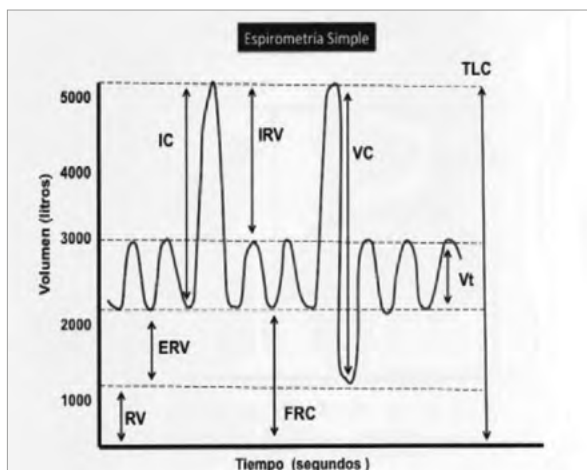


Tabla 1. Indicaciones y Contraindicaciones de las Espirometría. (CORONA-HERNÁNDEZ M.A. 2014).

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Como prueba diagnóstica • Monitorización, vigilancia y control de las enfermedades pulmonares, en tiempo y respuesta terapéutica • Valoración de la incapacidad laboral en industrias con exposición a contaminantes • Estudios epidemiológicos en Salud Pública • Forma parte de la valoración preanestésica del paciente neumópata, al incluirse los criterios de resecabilidad y operabilidad • Tiene un valor pronóstico en la presentación de las complicaciones respiratorias postoperatorias • Tiene valor pronóstico con la mortalidad tanto para las enfermedades pulmonares como no pulmonares, además de permitirnos realizar estrategias perianestésicas para mejorar la función pulmonar 	<p>Absoluta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negación del paciente <p>Relativa (riesgo/beneficio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular aguda o descompensada en los últimos tres meses (IAM) • Insuficiencia cardíaca • Enfermedad cerebrovascular • Neumotórax • Riesgo de hemoptisis • Rotura de aneurisma • Cirugía de tórax, abdomen, ojos, oídos en los últimos tres meses • Infección respiratoria en las últimas dos semanas • Tuberculosis pulmonar activa • Embarazo avanzado o complicado

Y podrían añadirse más contraindicaciones relativas, el paciente este traqueostomizado, así como determinadas patologías bucodentales o maxilofaciales...

Dada la posibilidad de broncoespasmo grave, lo que no es frecuente, se debe disponer de inhaladores para broncodilatación (terbutalina, salbutamol, formoterol...), con cámara para ello y medicación broncodilatadora inyectable (adrenalina, salbutamol); así mismo también estetoscopio, esfigmomanómetro y pulsioxímetro. (OLAGUIBEL, J.M. 2015).

Figura 2. Saturímetro y cámara.



Otra manera de realizar estudio de función pulmonar es la Pletismografía corporal; es una prueba para averiguar cuanto aire hay en los pulmones, tras inhalar profundamente y cuanto queda tras exhalarlo todo lo máximo que se pueda; se realiza en cabinas cerradas similares a las telefónicas; se realizan en laboratorios de Pruebas de Función Pulmonar más sofisticados. Nos mide los volúmenes pulmonares completos y las resistencias al flujo aéreo; muy útil para determinar volumen residual (VR).

3. Algunos aspectos técnicos de interés en la realización de la espirometría

Es recomendable hacer el estudio a temperatura ambiental superior a 17° e inferior a 35° y a presión atmosférica.

Como ya se ha comentado la toma de variables biológicas ha de hacerse al inicio, y hay que tener especial cuidado en la talla, así un error de pocos centímetros puede conllevar porcentajes en los distintos parámetros no reales.

Antes de efectuar la maniobra, el paciente debe estar en reposo y ventilando relajado (a volumen corriente, VT); se le ha de instruir a cerca de la técnica, insistiendo en que se trata de una inspiración máxima no necesariamente rápida y seguida en uno o dos segundos de una espiración sin interrupción alguna, con la mayor velocidad posible y hasta que no quede aire por expulsar, evitando en este caso una finalización brusca, lo que no obtendríamos el volumen de aire máximo que el paciente puede expulsar, es decir una capacidad vital forzada (FVC siglas en terminología anglosajona, *forced vital capacity*) algo inferior a la real.

Una buena maniobra proporciona una curva FV libre de artefactos, uniforme. Una práctica clásica, es el uso de unas pinzas para la nariz en el momento de realizar la maniobra, aunque esto no es fundamental.

Para considerar que una espirometría sea aceptable, esta ha de estar libre de artefactos, es decir tos, esfuerzo inconsistente, fugas en la boquilla y siempre tras varias maniobras, que estas tengan cierto grado de reproductibilidad, es decir no haya gran variación del FEV1, o FVC, menos de 150 mililitros, o de un 5% (según la ATS), pero esto es relativo, sobre todo si el paciente no está clínicamente estable. Siempre elegiremos la mejor.

Los valores absolutos de los diferentes parámetros obtenidos en la exploración, el espirómetro los compara con tablas de valores normales, que se han efectuado con diferentes tallas, y edades en hombres y mujeres. En nuestro medio son de uso habitual los valores de referencia de Roca y colaboradores, con rango de edad de entre 20 y 70 años. (ROCA J. 1986)

4. La espirometría en el paciente asmático

La espirometría nos va a permitir diferenciar diferentes patrones ventilatorios en un paciente.

Al hacer maniobra de espiración forzada obtenemos volúmenes y flujos dinámicos, representados en dos curvas clásicas: curva de volumen tiempo (VT) y curva flujo volumen (FV), que a simple inspección visual nos permiten distinguir si hay patrón obstructivo o restrictivo.

Los parámetros más importantes de la curva VT, que no medirá volúmenes en relación con el tiempo que dure la maniobra espiratoria, son la FVC, que es el volumen máximo que el paciente expulsa en una espiración forzada, y el volumen

Figura 4. Curva flujo volumen
(CORONA-HERNÁNDEZ M.A. 2014).

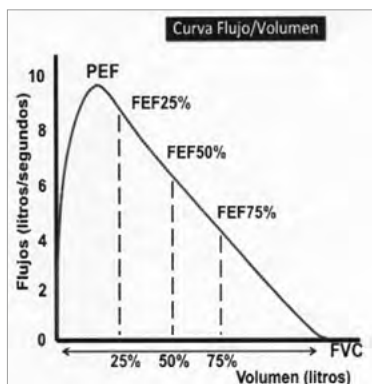
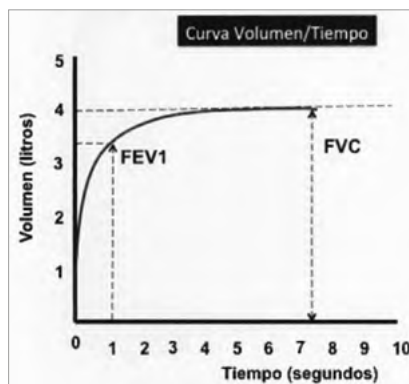


Figura 5. Curva Volumen tiempo.



espiratorio forzado en el primer segundo FEV1 (*forced expiratory volum*). La curva FV nos proporciona flujos (litros /segundo) en cada parte de la FVC; cuando se inicia la maniobra, llega un momento en que el flujo es el máximo posible y a partir del cual empieza a ser menor, se le conoce como PEF (pico de espiración forzada, o PF, *peak flow*); y cómo podemos observar en la figura 5, hay una serie de flujos, conforme se va expulsando todo el volumen de FVC. (ROCA J. 1986) En personas de mayor edad se pueden utilizar los valores de Morris y colaboradores. (MORRIS J.F. 1971)

El PF se puede medir con dispositivos sencillos, llamados *Peack-flow meter* (o medidor del pico de flujo) que incluso el paciente puede adquirir en farmacias, y que, aunque solo sirvan para este parámetro de la espirometría, como veremos más adelante tienen su utilidad.

4.1. Interpretación espirométrica de patrón ventilatorio obstructivo

El AB como enfermedad básicamente caracterizada por alteración ventilatoria obstructiva que se define como una disminución desproporcionada del flujo aéreo con respecto a la CV, en consecuencia, el parámetro más indicado para medir un patrón ventilatorio obstructivo es la relación entre FEV1 y FVC; es un índice clásico, también conocido como Índice de Tiffeneau. Este cociente suele acompañarse de FEV1 disminuido, pero no siempre; por otra parte, podemos encontrar

Figura 6. Ilustración sobre la espirometría y el diagnóstico del asma (Neumología Hospital Quiron Salud Cordoba).



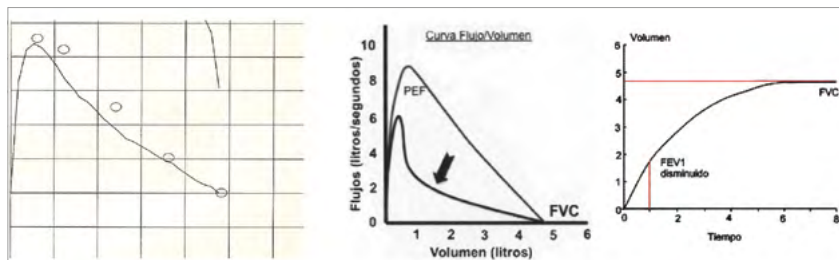
Figura 7. Peak Flow Meter.



valores de FEV1 normales y cociente FEV1/ FVC disminuido sin ser patológicos, como ocurre en determinados deportes, por ejemplo, buceo, donde se desarrolla una gran capacidad vital.

El patrón ventilatorio típico en el asma, se caracteriza por la disminución del flujo aéreo por el aumento de las resistencias al paso del aire, en las vías aéreas; en la curva VT se ve con claridad que el aire tarda más en ser expulsado de los pulmones, lo que se traduce en un desplazamiento de la pendiente de la curva hacia la derecha, tardándose más tiempo en alcanzar la FVC, que puede estar normal; y en la curva Flujo Volumen el descenso del flujo aéreo va siendo más acentuado conforme se va expulsando volumen de aire, de tal manera que la curva tiende a ser menos lineal, adquiriendo forma de concavidad, cuyo perfil será más acentuado cuanto mayor sea la obstrucción.

Figura 8. Curvas VT y FV con obstrucción.



Ya podemos ir concluyendo que además FEV1 (< 80%) y FEV1 / FVC (< 70%) disminuidos, en el asma la morfología de la curva tiene su importancia, con una clara tendencia a la concavidad, siendo muchas veces útil para llegar a su diagnóstico; el porcentaje teórico del FEV1 del paciente suele utilizarse para valorar de una manera más objetiva el grado de severidad de la enfermedad (AMERICAN THORACIC SOCIETY 1991); así el asma se considera grave o muy grave con valores teóricos de FEV1 inferiores al 50% de su valor teórico, y leve siempre que este por encima del 70%, pudiéndose establecer diversos grados, como se aprecia en la figura 11.

Es importante que una variabilidad superior al 20% de las mediciones de PF entre la mañana y la noche durante dos semanas, es diagnóstico de asma (REDEL H. 1995).

Tabla 9. Grados de severidad del asma.

Grado de severidad	FEV₁ % teórico
Leve	> 70
Moderado	60-69
Moderadamente grave	50-59
Grave	35-49
Muy grave	<35

También es importante saber que en el paciente asmático ya evolucionado, padece un proceso de remodelado de la vía aérea (habitualmente conocido como “*remodeling*”) consistente en una pérdida de reversibilidad de la obstrucción, estableciéndose una obstrucción fija al flujo aéreo, que en casos de severidad importante ocasiona destrucción de parénquima pulmonar recordando o asemejándose bastante en un estudio radiológico (TAC, Resonancia), a lo que se observa en los fumadores; esta destrucción de parénquima va asociada a un acelerado declive del FEV1 (SHIMIZU K. 2022). En buena parte esto se debe a aumento de la fibrosis submucosa e hipertrofia de musculatura lisa y como consecuencia trae el atrapamiento aéreo, que se detecta por aumento del volumen residual y esto hace que disminuya la FVC, por lo que a veces la relación FVE1/FVC no esté en muchos pacientes, muy disminuida, detectándose en estadios iniciales de *remodeling*, una caída de los flujos meso espiratorios (Flujos Espiratorios Forzados al 25%, 50% y 75% de la FVC). Una, aunque sea leve disminución de estos flujos en muchas ocasiones es lo primero que pone de manifiesto que el paciente tiene obstrucción de la vía aérea, que afecta a las vías aéreas finas, que hacen referencia a bronquios

muy pequeños, de menos de 2 milímetros de diámetro; hay que hacer incapie en lo frecuente que es ver FEV1 e índice Tiffeneau normales y flujos espiratorios forzados disminuidos.

Las enfermedades de patrón ventilatorio obstructivo habituales son el Asma y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), tanto Bronquitis Crónica como Enfisema, o lo que es más frecuente mezcla de ambos; en la infancia la Bronquiolitis Obliterante muchas veces equivale al asma; todas ellas afectan a las vías aéreas periférica fundamentalmente, que incluiría también lo hemos denominado antes vías aéreas fina. Tanto bronquios principales, como tráquea, que podríamos denominar como vías aérea central, pueden verse afectadas de manera obstructiva, por estenosis post intubación, tumores, cuerpos extraños...

4.2. Patrón Espirométrico Restrictivo

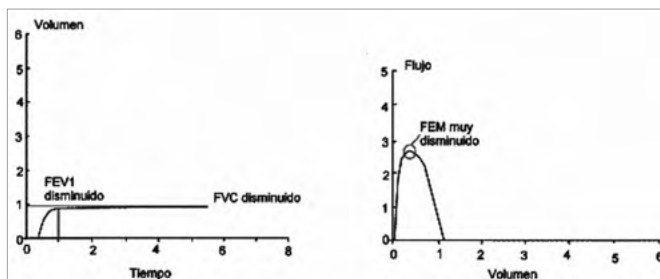
Se considera cuando la TLC esta disminuida por causas distintas a obstrucción de la vía aérea, tales como alteraciones del parénquima pulmonar, como fibrosis, derrame pleural, cirugía (resección de parte un pulmón), deformidades en la caja torácica (escoliosis o cifoescoliosis), o enfermedades que afecten a la musculatura respiratoria (distrofias neuromusculares).

Tabla 3. Enfermedades que causan restricción.

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

La característica que mayormente define el patrón ventilatorio restrictivo es la disminución de la FVC, obviamente el FEV1 se reducirá de forma proporcional, por lo que el índice Tiffeneau será normal, de tal manera que en una curva VT como FV se aprecia una morfología similar a la curva normal pero por decirlo de laguna manera “en miniatura”, y observaríamos unos parámetros ventilatorios característicos ,es decir FVC y FEV1 por debajo del 80% con FEV1/FVC dentro de lo que consideramos como normal (70%).

Figura 9. Curvas VT y FV restrictivas.



Resaltar por último que una obstrucción severa puede parecerse a un patrón ventilatorio restrictivo, como se comentó antes, a causa de un gran atrapamiento aéreo, denominándose en muchas ocasiones patrones ventilatoria mixtos; en estos casos la TLC es normal, pero a expensas de un VR muy aumentado, y el diagnóstico se hace muy bien gracias a la espirometría.

Tabla 4. Resumen de patrones ventilatorios.

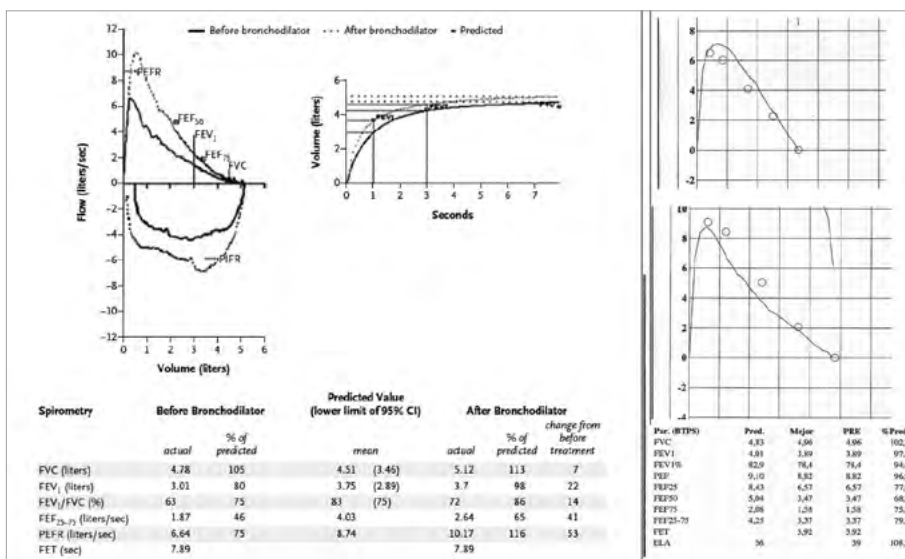
	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
CVF	Normal	↓	↓
VEF ₁	↓	↓	↓
VEF ₁ /CVF	↓	Normal	↓

5. Respuesta broncodilatadora en el asma

Una de las características fundamentales del AB, es su reversibilidad, es decir la variabilidad del patrón ventilatorio y esto se valora mediante la realización de una Prueba o Test de Broncodilatación (TBCD); para ello, tras una espirometría basal, recomendamos al paciente la inhalación de unas dosis de broncodilatador, pudiendo ser suficiente 2 inhalaciones de 100 microgramos de salbutamol mediante dispositivo presurizado con cámara espaciadora, incluso según alguna Guías, hasta 4 inhalaciones sucesivas (GEMA 5.2); también pueden usarse otros beta adrenérgicos de acción rápida a dosis equivalentes; a los 15 -20 minutos se repite la espirometría, considerándose una respuesta broncodilatadora positiva significativa un aumento del FEV₁ superior al 12% o 200 ml con respecto al valor basal; también se puede considerar como positivo un aumento del PF superior al 20%.

Otra manera de valorar la reversibilidad de la obstrucción bronquial es mediante la mejora en el FEV1 o del PF tras un tratamiento con corticosteroides, bien tras 2 semanas vía oral de 40 mgr prednisona o equivalente, tras 2-8 semanas de propionato de fluticasona o equivalente a dosis altas (1500-2000 microgramos/día). (PHILIPS K. 2004)

Figura 10. Test Broncodilatador. En una de las dos gráficas espirométricas se aprecia con claridad la mejoría de los parámetros tras la inhalación del broncodilatador, y en la otra la mejoría es mínima pero la curva cambia notablemente de morfología dejando de ser obstructiva.



Esta prueba es fundamental para el diagnóstico de asma. A nivel práctico la reversibilidad de la obstrucción se aprecia en el cambio notorio en la morfología de la curva VT o FV, sobre todo en pacientes de asma leve, en los cuales observamos una curva FV de morfología obstructiva, y parámetros espirométricos dentro de los porcentajes teóricos normales, y como se produce ese cambio, asemejándose más a curvas normales.

6. Consideraciones de la espirometría en la infancia

La colaboración para realizar una prueba de este tipo en niños de edades inferiores a los 4-6 años es difícil, aunque en 1986 un estudio demostró que un 30% de niños de 3 años son capaces de hacer una espirometría forzada, lo que con posterioridad se ha corroborado. (LE SOUEF P.N. 1986)

Otro método es la **Oscilometría de Impulsos** (OIS), cuyo fundamento es la medida de la relación entre una onda de impulso externa, aplicada sobre la vía respiratoria y el flujo aéreo obtenido; es otra forma de medir resistencia pulmonar, menos exacta que la pletismografía corporal; la onda de impulso externo puede ser generada por un altavoz; las resistencias habituales se miden a 20 Hz, que reflejan las resistencias de las vías aéreas centrales y a 5 Hz, del conjunto de la vía respiratoria (MAROTTA A. 2003).

Hay estudios realizados con adultos donde incluso la OIS es más eficaz para medir la obstrucción de las vías aéreas, que la espirometría. (MANOHARAN A. 2016)

7. Bibliografía

- 1) AMERICAN THORACIC SOCIETY.(1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis*, 144, pp. 1202-1218.
- 2) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1995) «Standardization of spirometry: 1994 update», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152, pp. 1107-1136.
- 3) CORONA-HERNÁNDEZ M.A, et al. (2014). «La espirometría: Lo que el anestesiólogo debe saber», *Rev Mex Anest*, 37(Suppl: 1), pp. 321-328.
- 4) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.2. (2022). Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 5) LE SOUEF P.N. (1986). «Spirometric assessment of asthmatic children age two to six years», *Aus NZ J Med*, 16, pp. 625-29
- 6) MANOHARAN A. et al. (2016). «Effects of formoterol or salmeterol on impulse Oscillometry in patients with persistent asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 137, pp. 727-33.

- 7) MAROTTA A., et al. (2003). «Impulse oscillometry provides an effective measure of the dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 112, pp. 317-22.
- 8) MILLER M.R. et al. (2005) «General considerations for lung function testing», *Eur Respir J.* 26, pp.153-161.
- 9) MORRIS J.F. et al (1971). «Spirometrics standards for healthy nonsmoking adults», *Am Rev Respir Dis*, 103, pp. 57-67.
- 10) Neumología Hospital Quiron Salud Cordoba. Disponible en <https://www.quironsalud.es/cordoba/es/cartera-servicios/neumologia>
- 11) OLAGUIBEL, J.M., et al. (2015) «Exploración funcional pulmonar», 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.
- 12) PHILIPS K. et al (2004). «Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide», *Thorax*, 59, pp. 26-30.
- 13) REDDEL H. et al (1995). «Witch index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma?», *Am J Respir Crit Care Med*, pp. 151:1320-5.
- 14) ROCA J. et al (1986) «Spirometric reference values from a Mediterranean population», *Bull Eur Physiopathol Respir.* 22, pp.217-24.
- 15) SHIMIZU K. et al (2022). «Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory», *J Allergy Clin Immunol*, 149, pp. 934-42.

CAPÍTULO 3

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ALERGOLÓGICO EN EL ASMA

ALICIA HABERNAU MENA
Complejo Hospitalario de Mérida, Badajoz

1. Introducción

El asma es un síndrome más que una enfermedad, que engloba diversos endotipos y fenotipos, que se diferencian entre ellos en la fisiopatología y la forma de presentación de la enfermedad. Afecta a personas de diferentes edades, desde la primera infancia a la senectud. El asma en adultos es una de las enfermedades respiratorias más relevantes a nivel mundial, y en niños y adolescentes supone la enfermedad crónica más frecuente. Este síndrome tiene diferentes etiologías ó desencadenantes y los alérgenos respiratorios suponen más de un 80% de las causas del asma en niños y alrededor del 60% en adultos, es decir, el fenotipo alérgico es el más frecuente en todas las edades. Asma y rinitis están relacionadas frecuentemente con atopía, y la presencia de atopía aumenta la probabilidad de asma. Es por ello que el estudio alergológico es imprescindible en la mayoría de los pacientes adultos y en la totalidad de niños y adolescentes diagnosticados de asma. La relación temporal con la exposición a aeroalérgenos debería ser documentada para analizar la relevancia clínica, aunque hay que tener en cuenta que la inflamación en vía aérea tras la exposición a alérgenos no siempre produce síntomas

agudos, sino que en ocasiones los síntomas aparecen de forma tardía y en algunos casos no aparecen síntomas.

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. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad.

Para establecer un diagnóstico de asma alérgica, es necesario demostrar y constatar la relevancia clínica de los alérgenos en los síntomas del paciente. (Figura 1)

2. Historia clínica

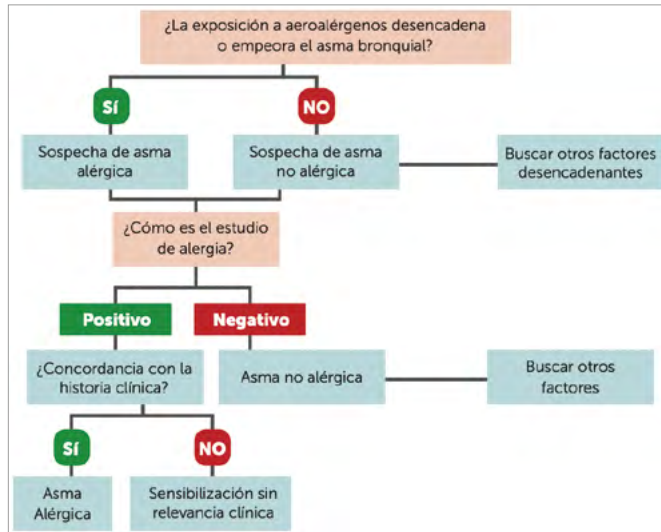
La historia clínica es la herramienta fundamental para el diagnóstico de alergia. Es necesario identificar factores de riesgo como antecedentes familiares o personales de atopia (asma, rinitis, dermatitis atópica, alergia a medicamentos o alimentos), y exposiciones a alérgenos. Se debe conocer la profesión del paciente para descartar enfermedad laboral, y el hábitat para saber si existe exposición a alérgenos. Además, se debe prestar especial atención a identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia, temporalidad ...), la evolución y la estacionalidad de la clínica.

3. Técnicas diagnósticas

En la actualidad disponemos de distintas técnicas diagnósticas que nos permiten llevar a cabo un diagnóstico alergológico preciso:

- Técnicas de screening (IgE total, Phadiatop), se utilizan como primer escalón diagnóstico para establecer la sospecha diagnóstica.
- Pruebas cutáneas intraepidérmicas ó prick test y la determinación de IgE específica frente al extracto completo de la fuente alérgica
- Diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. Este método detecta la positividad frente a determinados proteínas o componentes de un alérgeno y permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización.

Figura 1. Estudio de alergia en asma. Es necesaria la concordancia de la historia clínica y los resultados de las pruebas (GEMA 5.2).



3.1. Técnicas de screening

3.1.1. IgE total

La inmunoglobulina E es el anticuerpo implicado en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I. La cifra elevada de IgE total es un marcador de atopia. Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian a enfermedades atópicas, su determinación tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas, ya que no siempre indica patología, por lo tanto, pueden existir niveles elevados en personas sanas, y el hecho de tener unos niveles de IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Generalmente no tiene valor para el diagnóstico y raramente proporciona información útil. Su medición si tiene valor clínico en pacientes con sospecha de Aspergilo-sis broncopulmonar alérgica y ciertas inmunodeficiencias con el síndrome Hiper IgE o de Job. Para confirmar la etiología alérgica necesitamos las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total. Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener niveles más elevados de IgE total con respecto a otras enfermedades alérgicas. No existe una

cifra de IgE definida como punto de corte a partir del cual los niveles se consideran anormalmente altos, aunque el 78 % de los individuos atópicos presenten niveles superiores a 100 kU/L. Sin embargo, la IgE total se eleva progresivamente hasta la edad de 10-15 años, y puede alcanzar cifras de 300 kU/L en la adolescencia sin asociarse a ninguna enfermedad alérgica. Existen factores que modifican los niveles de IgE como la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, y factores genéticos.

Existen otras patologías que se asocian a IgE total elevada, como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas y neoplasias. (Tabla 1)

3.1.2. PhadiatoP

El Phadiatop® es una técnica in vitro, cualitativa, que detecta la presencia de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos inhalantes o alimentarios en una muestra de sangre. Si la prueba es positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos más frecuentes. Su especificidad es muy alta (> 90%), con pocos falsos negativos, con una sensibilidad algo menor, con alto número de falsos positivos.

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 como técnica de screening es superior a la IgE total aislada y muestra un patrón de sensibilización a los alérgenos más frecuentes.

3.2. Técnicas de estudio de la fuente alérgica

3.2.1. Pruebas cutáneas

Las herramientas más importante para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas es la historia clínica, seguida de la realización de pruebas cutáneas frente a los alérgenos sospechosos. Los alérgenos que pueden desencadenar síntomas respiratorios son los aeroalérgenos (partículas ambientales) como los pólenes, ácaros, epitelios de animales, hongos ambientales o cucarachas; menos frecuentes los alimentos ó medicamentos.

Tabla 1. Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

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 medula 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

Las pruebas cutáneas constituyen el primer método utilizado para detectar alérgenos responsables de la enfermedad respiratoria alérgica y establecer así el diagnóstico etiológico. Estas pruebas reproducen la reacción inflamatoria alérgica localmente en el punto de punción sobre la superficie cutánea. Los alérgenos que se van a analizar en el estudio del asma se seleccionan de acuerdo con la historia clínica del paciente y su hábitat. Según los síntomas y las diferentes situaciones individuales de cada paciente se eligen una serie de alérgenos sospechosos para la realización de prick test; entre ellos podemos estudiar los pólenes ubicuos en cada zona, ácaros del polvo y almacén, hongos ambientales y epitelios de animal con los que el paciente puede tener contacto, desde típicas mascotas como perro o gato, también roedores, caballo o aves, hasta animales exóticos, cada vez más frecuentes en los domicilios. En la Tabla 2 se recogen los aeroalérgenos incluidos en la batería estándar utilizados en la práctica clínica habitual en nuestro medio.

La identificación de la sustancia responsable permite ofrecer al paciente medidas de evitación para disminuir o evitar por completo el contacto con el alérgeno como parte importante del tratamiento.

Tabla 2. Batería de aeroalérgenos utilizados en las pruebas intraepidérmica o prick test GEMA 5.2.

Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus/farinae</i> <i>Lepidoglyphus destructor, Blomia tropicalis</i>
Epitelios	Gato, perro
Pólenes	Gramíneas, <i>Olea europaea</i> , <i>Cupressus</i> spp, <i>Platanus</i> spp, <i>Salsola kali</i> , <i>Parietaria judaica</i> , <i>Artemisia vulgaris</i>
Hongos	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>

*Se pueden añadir otros extractos según exposición ambiental (como alérgenos profesionales) o por prevalencia geográfica.

Las pruebas cutáneas también permiten llevar un seguimiento y establecer el pronóstico de las enfermedades alérgicas. En la alergia respiratoria, la polisensibilización a múltiples alérgenos se asocia al curso persistente y grave de la enfermedad, y hay que tenerla en cuenta en las decisiones de tratamiento. El tamaño de la prueba cutánea no se correlaciona directamente con la gravedad de los síntomas respiratorios, si pueden tener más relación en caso de alergia a alimentos.

3.2.1.1. Tipos de pruebas cutáneas

Existen tres tipos de pruebas cutáneas para el diagnóstico alergológico: prick-test (prueba intraepidérmica), prueba intradérmica (intradermorreacción) de lectura inmediata y tardía, y las pruebas epicutáneas (parches). Según el tiempo de la lectura del resultado de la prueba, se clasifican en pruebas de lectura inmediata y de lectura tardía. (Tabla 3)

Tabla 3. Tipos de pruebas cutáneas.

LECTURA INMEDIATA	LECTURA TARDÍA
Prueba intraepidérmica o <i>prick test</i> (PT)	Prueba epicutánea
Intradérmica o intradermorreacción (ID)	Intradérmica o intradermorreacción (ID)

Las pruebas para estudiar la patología alérgica respiratoria son principalmente el prick-test (PT). La intradermorreacción se utiliza en casos muy seleccionados para estudio de sensibilización a algunos hongos ambientales. Las pruebas cutáneas de lectura tardía están indicadas en pacientes con una reacción

de hipersensibilidad tipo IV, cuyas manifestaciones se inician horas e incluso días después de la exposición; en esta reacción no intervienen anticuerpos, sino unas células, llamadas linfocitos T. Un ejemplo de estas reacciones de hipersensibilidad lo encontramos en casos de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica.

Para las pruebas cutáneas se utiliza siempre un control positivo (Histamina 10mg/ml) y un control negativo (Suero salino), que dan validez a las pruebas.

3.2.1.2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas

El prick test (PT) para aeroalérgenos es una prueba segura con gran rentabilidad diagnóstica, alta sensibilidad y buena especificidad. Son muy fiables siempre que se interpreten en el contexto clínico del paciente. Son las pruebas más extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Las sensibilizaciones sin manifestaciones clínicas, se denominan sensibilizaciones subclínicas. Los alérgenos alimentarios tienen una menor especificidad, ya que es frecuente una prueba cutánea positiva en un paciente que tolera el alimento. Sin embargo, en el estudio de alergia a medicamentos, un PT positivo significa que es muy probable la alergia al fármaco, pero un resultado negativo, no descarta la alergia.

Existen factores que pueden influir en los resultados de estas pruebas como el dermatografismo, enfermedades cutáneas, calidad del extracto, errores en la técnica, o interferencia por fármacos (p. ej., antihistamínicos o corticoides tópicos) (Tabla 4). De ahí la importancia de realizar un control positivo y un control negativo. En el dermatografismo encontraremos control negativo positivo. Sin embargo, si el tamaño del habón del alérgeno es claramente mayor que el del control negativo, la prueba puede resultar orientativa y se puede interpretar como positiva. Además, las pruebas cutáneas pueden dar falsos negativos en casos de anafilaxia reciente, edad avanzada o cualquier enfermedad grave.

Los PT 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. Una prueba cutánea positiva significa la presencia de sensibilización frente al alérgeno. La sensibilización no es sinónimo de enfermedad alérgica, no tiene ningún valor si no se acompaña de síntomas tras la exposición al alérgeno. Podemos encontrar pruebas cutáneas positivas (sensibilización) por un fenómeno denominado de reactividad o alergia cruzada, que se debe a la proximidad taxonómica entre dos especies vegetales o animales que comparten alérgenos. Sin embargo, la sensibilización a distintos alérgenos con reactividad cruzada no siempre

Tabla 4. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.	
Medicamento	Suprimir durante
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

se manifiesta con alergia clínica. Es muy frecuente encontrar reactividad cruzada en pacientes alérgicos al polen y alimentos vegetales, que no siempre cursan con síntomas con todos los pólenes ni con los alimentos a los que son positivos.

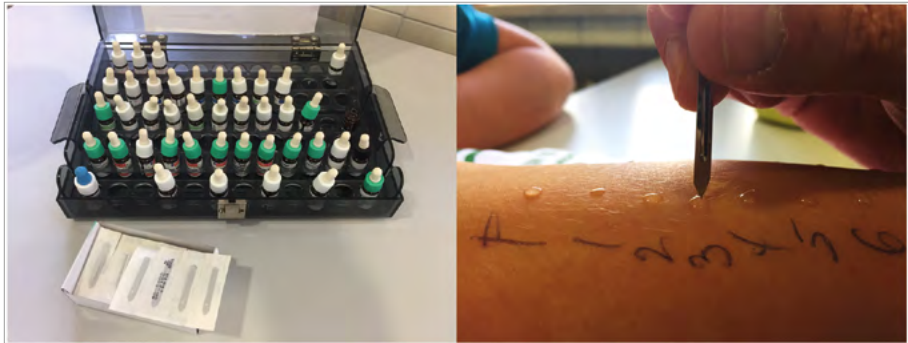
Algunos estudios resaltan que con los prick test hasta un 10% de los pacientes presenta pruebas positivas, es decir sensibilización sin relevancia clínica o por reactividad cruzada.

3.2.1.3. Metodología

La metodología consiste en depositar una gota del extracto alérgico sobre la piel, generalmente en la cara anterior del antebrazo, y se hace una suave punción con una lanceta de punta muy corta para que el alérgeno penetre en la capa más externa de la piel, la epidermis. Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con los mastocitos, que son las células responsables de las reacciones alérgicas. 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. Se realiza una lectura en 15-20 minutos, y se considera positiva si aparece un habón con un diámetro mínimo de 3 mm (Figura 2). Se puede realizar con diferentes extractos:

aeroalérgenos, alérgenos ocupacionales, alimentos, medicamentos o insectos principalmente. Para el estudio de enfermedad respiratoria se utilizan principalmente aeroalérgenos, aunque a veces existe alergen volátiles como los caldos de cocción de alimentos o ciertos fármacos que pueden producir clínica respiratoria.

Figura 2. Los extractos alérgénicos se suministran en frascos cuentagotas de uso múltiple. Técnica de punción en prick test.



De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría de los casos 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 capa profunda de la piel (dermis). 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 más riesgo de falsos positivos y un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas en personas muy sensibles. (Figura 3)

Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de experiencia del especialista para su indicación e interpretación.

3.2.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica (IgEe) es una técnica in vitro que nos permite detectar en el suero del paciente, anticuerpos de tipo IgE específicos frente

Figura 3. Técnica de punción en intradermorreacción.



a un alérgeno determinado y nos va a indicar sensibilización a dicho alérgeno, sin confirmar alergia a dicha sustancia. Aunque las pruebas cutáneas son el método de elección, existen circunstancias donde está indicado la medición de IgEe:

- Pacientes que no pueden interrumpir los antihistamínicos u otros fármacos que inhiban las pruebas cutáneas
- Pacientes con dermatofimosis o lesiones en la piel
- Evitar riesgos en pacientes muy sensibles

Existen varios métodos de medición de IgEe, el RAST (radioabsorbent test) que es el método más antiguo y el sistema CAP Phadia o InmunoCAP (inmunoensayo fluoroenzimático), un método cuantitativo, que es la prueba más utilizada.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgEe 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. 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, sin tener definidos puntos de corte.

Igual que para las pruebas cutáneas, los valores de la IgEe deben tener concordancia con la historia clínica, y en algunos casos es necesario un test de provocación, sobre todo en casos de alimentos o medicamentos, para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo. En caso de neumoalergenos no se realiza de forma rutinaria las pruebas de provocación, reservando estas pruebas para centros de referencia o en estudios de investigación. La determinación de IgEe frente a alérgenos completos no nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada entre alergenos con proteínas comunes.

Por otra parte, la gravedad de la reacción en muchos casos se asocia a su nivel de la IgEe, pero esto no se cumple en todos los pacientes. Además, el valor de los niveles de IgEe dependerán de los niveles de IgE total, de esta forma tendrá más relevancia clínica niveles altos de IgEe frente a un alérgeno en paciente con niveles de IgE total bajos, que en pacientes con niveles de IgE total elevados

3.3. Técnicas de estudio del perfil molecular

3.3.1. IgE frente a componentes

Todos los alérgenos están compuestos por numerosas proteínas, algunas de ellas con capacidad de producir una reacción alérgica. El cambio más destacado del diagnóstico alergológico *in vitro* ha radicado en la posibilidad de determinar IgE específica frente al alérgeno específico que origina la reacción alérgica. Desde hace algunos años tenemos una nueva herramienta diagnóstica conocida como alergia molecular o diagnóstico por componentes. Consiste en la determinación de la IgEe frente a las proteínas alergénicas, bien nativas purificadas o recombinantes, a las que los pacientes están sensibilizados. Este diagnóstico molecular, permite reconocer un pequeño fragmento o grupo de aminoácidos del alérgeno (conocidos como epítopos o determinantes antigénicos) que son los verdaderos causantes de la reacción inmunológica y de la enfermedad alérgica. Estos alérgenos, los podemos clasificar como específicos o genuinos de una fuente alergénica, o como marcadores de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alergénicas.

Esta nueva técnica diagnóstica ha permitido, por una parte, obtener una mayor precisión en el diagnóstico alergológico, y también, explicar la presentación de distintos perfiles clínicos en pacientes con sensibilizaciones similares, o diferente respuesta a la Inmunoterapia. Este diagnóstico molecular permite asociar determinadas sensibilizaciones a proteínas o componentes proteicos que producen manifestaciones clínicas (más o menos graves); o bien explicar algunos fenómenos de reactividad cruzada, tales como los que ocurren cuando un paciente sensibilizado a ácaros del polvo doméstico presenta una reacción alérgica tras la ingesta de una gamba. En la actualidad, sabemos que este hecho es debido a que los anticuerpos IgE frente a un alérgeno de los ácaros (Der p10 o tropomiosina) son capaces de reconocer una proteína alergénica similar presente en la gamba, y de ahí la reactividad cruzada entre ácaros y crustáceos por una proteína con un origen filogenético común.

Las IgE frente a un alérgeno completo identifican distintas fracciones de un alérgeno, sin poder distinguir el genuino o auténtico causante de la enfermedad y sin poder distinguir casos de reactividad cruzada.

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 ó 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, incrementar su seguridad al identificar perfiles de sensibilización de riesgo y avanzar hacia una medicina más personalizada

Existen tres métodos para la identificación de componentes alérgicos: técnicas cuantitativas de IgE frente a componentes alérgicos individuales y dos plataformas que ofrecen un catálogo con un gran número de componentes alérgicos (ISAC® y ALEX®)

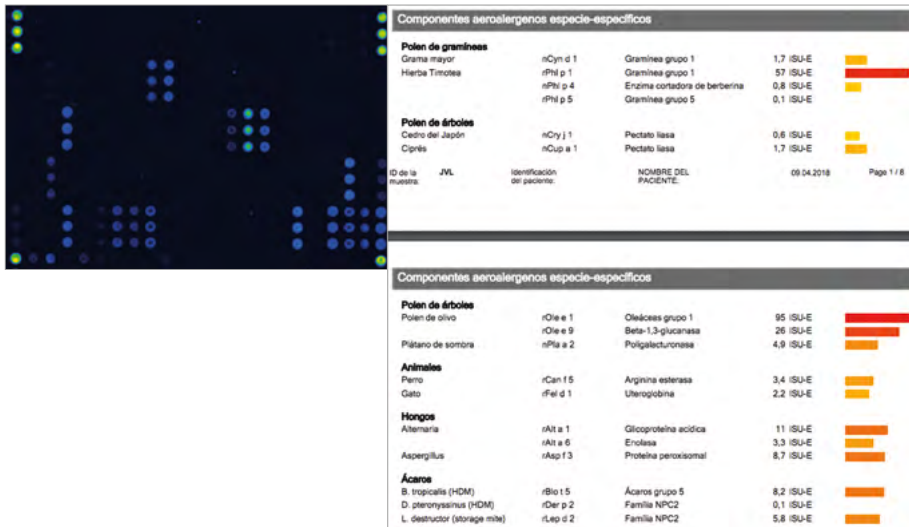
3.3.2. ISAC Immunocap

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®) (Figura 4). 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.

3.3.3. Técnica ALEX2

La introducción del estudio de componentes moleculares de proteínas alérgicas ha supuesto un avance en la medicina de precisión. Mas recientemente se ha incorporado el estudio de microarrays de componentes alérgico que nos

Figura 4. Ejemplo de técnica ISAC®.



aporta más información sobre el perfil alérgico del paciente. La nueva técnica ALEX (Allergy Explorer) analiza el alérgeno completo y los componentes moleculares, siendo en la actualidad el screening más completo, que puede medir el mayor panel de alérgenos moleculares del mercado, puede analizar 282 alérgenos (157 extractos completos y 125 componentes). ALEX es la prueba de diagnóstico in vitro más avanzada para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Se procesa con una sola muestra pequeña de sangre. Detecta sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios, reactividades cruzadas, y aporta especificidad a nivel molecular. Con la técnica diagnóstica de microarrays se consigue diferenciar la sensibilización frente a distintas proteínas, recombinantes o naturales purificadas, que pueden estar presentes en alimentos vegetales y pólenes, en ácaros y mariscos o en aves y huevo, etc. De esta forma, es posible detectar una serie de síndromes de reactividad cruzada causados porque, por ejemplo, un polen y un alimento contienen una misma proteína a la que el paciente es alérgico.

Con este tipo de técnica optimizaremos el diagnóstico etiológico y en la elección de la inmunoterapia ayudándonos así en alcanzar la mejor medicina de precisión.

4. Bibliografía

- 1) GARCIA ROBAINA J.C., et al (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.
- 2) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.2. (2022). Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 3) 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.
- 4) LOUIS-PHILIPPE BOULET, KRISTELLE GODBOUT. «Diagnosis of Asthma in Adults», Middleton’s Allergy Principles and Practice. Ninth Edition. Volumen I. ISBN: 978-0-323-75935-9. pp. 848-855.
- 5) PARRA ARROMDO A. (2012). «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp. 365-370.
- 6) 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.
- 7) SANZ LARRUGA M.L., et al (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.
- 8) QUAN P.L. et al (2022). «Validation of a commercial allergen microarray platform for specific immunoglobulin E detection of respiratory and plant food allergens», Ann Allergy Asthma Immunol. 128(3), pp. 283-290.

CAPÍTULO 4

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL DIAGNÓSTICO DEL ASMA

ANA M^a CARRILLO COLMENERO*, CARMEN MARÍA ESCOBEDO
ARAQUE*, CARMEN ORTIZ PEGALAJAR**

**FEA Radiodiagnóstico Hospital Universitario de Jaén,*

***FEA Radiodiagnóstico Hospital Universitario de San Agustín (Linares).*

1. Utilidad del estudio radiológico en el paciente con asma

La radiografía de tórax es la prueba de imagen inicial más utilizada en pacientes con asma debido a sus características (accesible, rápida, poco radiante, barata) y a la información que aporta en el proceso diagnóstico.

La radiografía basal típica puede evidenciar aireación normal o levemente incrementada, mayor definición de las marcas lineales parahiliares y discretos manguitos peribronquiales. Sin embargo, resulta 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).

2. Anatomía normal en radiografía del tórax. Lectura sistemática

La interpretación de la radiografía de tórax es compleja, siendo el primer requisito para su correcta valoración conocer la **anatomía radiológica del tórax normal**.

Para revisar la anatomía torácica básica lo ideal es seguir un orden con el que nos aseguramos repasar todo lo fundamental, esto es, realizar una **lectura sistemática**.

En primer lugar, conviene siempre **verificar los datos del paciente** (nombre, apellidos, edad y fecha de realización) y revisar si disponemos de **estudios previos con los que comparar**.

A continuación, debemos evaluar la **calidad técnica de la imagen**:

- **Visualización de todas las estructuras:** desde los vértices pulmonares hasta los senos costofrénicos.
- **Orientación:** comprobar las marcas derechas/izquierdas.
- **Proyección:** la habitual en adultos es la proyección frontal postero-anterior (PA) en bipedestación, pero a menudo en pacientes con limitaciones se realiza una proyección antero-posterior (AP) en decúbito supino. En esta última hemos de tener en cuenta que existirá magnificación de la silueta cardíaca y mediastino, las clavículas se proyectarán más altas, clavículas y costillas se visualizarán más horizontales y la inspiración habitualmente será menos profunda. En el adulto siempre que sea posible debe añadirse una proyección lateral. En Pediatría se suele realizar una única proyección AP para minimizar la radiación.
- **Centraje:** los extremos mediales de las clavículas deben estar equidistantes a la apófisis espinosa vertebral localizada entre ellas. Uno más cerca que el otro indica rotación, 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. Si no se ven, está poco penetrada.
- **Grado de inspiración:** lo normal es ver 6-7 arcos costales anteriores ó 9-10 posteriores por encima del diafragma. Si se ven más, el paciente ha hiperinsuflado. Si se ven menos, no habrá realizado una inspiración completa.
- Después, analizaremos las distintas **estructuras anatómicas**, valorando su integridad, simetría y densidad. Las **densidades radiológicas básicas** (de mayor a menor atenuación: metal, calcio, agua, grasa y aire) son las que determinan en gran parte las estructuras que se distinguen, en base a las diferencias o similitudes entre ellas. Se pueden clasificar de la siguiente manera:

2.1. Estructuras extrapulmonares

2.1.1. Esqueleto óseo

- **Costillas:** visibles en toda su longitud, con disposición horizontal los arcos posteriores y oblicua los anteriores, sin interrupciones en la cortical y unidas anteriormente a los cartílagos costales.
- **Clavículas:** se superponen al campo pulmonar de los vértices pulmonares. A veces pueden ocultar patología pulmonar, que se evidencia al realizar una proyección lordótica.
- **Esternón:** visible en toda su extensión en la proyección lateral. En proyección frontal sólo se identifica en algunas personas el borde superior y lateral del manubrio y las articulaciones esternoclaviculares.
- **Escápulas:** suelen superponerse al parénquima pulmonar tanto en proyección PA como en AP. En proyección lateral se ven como dos líneas oblicuas verticales por detrás de la tráquea o superpuestas a la columna.
- **Húmeros proximales.**
- **Columna vertebral:** valorar alineación y altura de los cuerpos vertebrales. En proyección lateral se visualizan mejor, debiendo ser menos densos a medida que descendemos.

2.1.2. Partes blandas

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

- **Mamas:** se muestran como unas sombras o aumento de densidad en las bases pulmonares en la proyección frontal. Los pezones o mamilas suelen localizarse en el 5º espacio intercostal en la línea medioclavicular, siendo simétricos, redondeados y con bordes bien definidos.
- **Cuello y fosas supraclaviculares:** en personas delgadas podemos visualizar unas imágenes lineales que se introducen en el tórax a cada lado hasta unirse a las clavículas, pertenecientes a los músculos esternocleidomastoideos que ayudan a conformar las fosas supraclaviculares.
- **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.

- **Pliegues cutáneos:** aparecen en ocasiones al comprimirse la piel al realizar la radiografía. 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 reconocer el cabello o lesiones cutáneas. Ayuda a evitar errores un examen cuidadoso del paciente antes de realizar la radiografía, la proyección lateral o el marcaje de las lesiones.

2.1.3. Cúpulas diafragmáticas

- Arcos de convexidad superior continuos y lisos o con lobulaciones.
- En proyección frontal el diafragma suele ser visible en toda su longitud, dividido en dos porciones o hemidiafragmas desde el ángulo cardiofrénico hasta el seno costodiafragmático a cada lado.
- En proyección lateral el hemidiafragma izquierdo no es visible en su porción anterior, al estar en contacto con el corazón (signo de la silueta) y se sitúa sobre la cámara gástrica.
- El hemidiafragma derecho se sitúa habitualmente más alto que el izquierdo, aproximadamente a la altura del 6º arco costal y el izquierdo un arco costal más inferior. No obstante, también puede encontrarse a la misma altura e incluso más elevado el izquierdo en individuos normales.

2.1.4. Abdomen superior (regiones infradiafragmáticas)

Debemos valorar las estructuras que contienen gas:

- Cámara gástrica: en la radiografía en bipedestación aproximadamente a 1 cm del hemidiafragma izquierdo, no debiendo estar a más de 1,5-2 cm.
- Flexuras hepática y esplénica del colon.

2.2. 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 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 mamaros internos, venas braquiocefálicas y grasa.
- Mediastino **medio**: entre el límite posterior del mediastino anterior hasta una línea imaginaria un centímetro 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. Contiene los cuerpos vertebrales, nervios espinales y linfáticos.

2.1.2. Timo

Suele ser visible en el recién nacido y en algunos lactantes hasta los 2 años aproximadamente. 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:

- 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. Muy frecuente en el lado izquierdo.
- Signo de la vela tímica: el lóbulo normal del timo puede tener una forma parecida a una vela. Suele apreciarse en el lado derecho, pero también puede ser bilateral.
- La glándula puede ser muy grande y extenderse hacia arriba a la parte inferior del cuello o profundamente hacia el espacio retroesternal inferior.
- A veces se produce un agrandamiento excéntrico de la glándula tímica normal, sin desplazamiento de la tráquea.
- Tanto la espiración como la posición supina confieren un aspecto globular a la silueta cardiomediastínica.

2.2.2. Tráquea

Es una estructura tubular con aire en su interior localizada 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.

2.2.3. Corazón

Su tamaño se valora mediante el índice cardiorácico en la proyección PA. En adultos el diámetro máximo del corazón debe ser inferior a la mitad del diámetro transtorácico. En los niños es mayor, pudiendo alcanzar hasta 0,6 en neonatos.

Causas de magnificación de la silueta cardiaca: proyección AP, proyección PA en espiración o con escasa inspiración, en decúbito supino, con 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). 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 y ventrículo izquierdos. 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 cardíaco anterior:** corresponde al ventrículo derecho. Superiormente, se continúa con el tronco de la arteria pulmonar y el arco aórtico.
- **Borde cardíaco posterior:** formado por protrusiones de la aurícula y del ventrículo izquierdos. En ocasiones se visualiza una opacidad triangular entre el borde posteroinferior cardíaco y el diafragma que representa la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha.

2.4.4. Líneas mediastínicas

Representan los puntos de contacto de algunas estructuras mediastínicas con el pulmón adyacente. Su distorsión obliga a buscar patología.

- **Línea paratraqueal derecha:** visible en proyección frontal como una línea de hasta 4 mm de grosor que se ensancha 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:** no suele apreciarse por la existencia de estructuras vasculares interpuestas entre la tráquea y el pulmón.
- **Línea retrotraqueal (traqueal posterior o traqueoesofágica):** línea vertical visible en la proyección lateral, de 2,5-5,5 mm de grosor.
- **Línea de unión anterior (de reflexión pleural anterior):** visible 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):** se observa en proyección frontal como una línea vertical proyectada sobre la tráquea y por encima de las clavículas. No mide más de 1-2 mm.
- **Línea pleuro-ácigo-esofágica:** línea vertical visible en proyección frontal extendiéndose desde la ácigos hasta el diafragma, sobre las vértebras dorsales, con discreta convexidad derecha.
- **Líneas paravertebrales:** a los lados de las últimas vértebras dorsales.
- **Línea aórtica (paraaórtica):** 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.

2.3. Hilios pulmonares

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

- Deben ser cóncavos y parecidos entre ellos, con similar tamaño y densidad.
- En proyección frontal el hilio izquierdo suele localizarse un poco más alto que el derecho (diferencia <2,5 cm). En 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 conforme nos alejamos de los hilios,

debiendo seguir las hasta las regiones periféricas. Cuando los vasos cambian de trayecto, los podemos ver como puntos, no debiendo confundirlos con nódulos pulmonares.

- También identificamos las divisiones bronquiales a partir de los bronquios principales.
- En la proximidad de los hilios las arterias acompañan al bronquio (signo del gemelo).

2.4. Parénquima pulmonar

Fundamentalmente consiste en aire, radioluciente en las radiografías. Hemos de realizar una visualización sistemática de todo el parénquima desde el vértice a la base pulmonar, comparando ambos hemitórax, que deben ser similares en tamaño y densidad. Se organiza en 18 segmentos agrupados en 5 lóbulos:

- 3 lóbulos derechos: superior (segmentos apical, posterior y superior), medio (segmento lateral y medial) e inferior (segmento superior y basales anterior, medial, lateral y posterior).
- 2 lóbulos izquierdos: 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.
- En proyección lateral deben distinguirse dos zonas más aireadas: el espacio retroesternal y retrocardíaco.

2.5. Pleura

Consta de dos hojas o membranas finas (parietal y visceral), conformando un espacio virtual entre ambas. 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, con 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. La cisura mayor derecha se fusiona con la cisura menor y la izquierda termina en el hemidiafragma izquierdo.
- No siempre se pueden identificar todas las cisuras o todo su trayecto.
- En ocasiones podemos encontrar cisuras accesorias como la ácigos, la cisura accesoria inferior, la accesoria superior y la accesoria menor izquierda.

3. Hallazgos radiológicos y complicaciones. Asociaciones y casos especiales

3.1. Hallazgos radiológicos y complicaciones

El asma es un trastorno del árbol traqueobronquial que se caracteriza por grados variables de obstrucción al flujo aéreo, y en la mayoría de los casos se diagnostica antes de los ocho años. La radiografía de tórax basal puede ser normal hasta en un 75 % de los pacientes con asma, o evidenciar aireación levemente incrementada, mayor definición de las marcas lineales parahiliares o engrosamiento de la pared bronquial (manguito peribronquial); en algunos casos se ha descrito edema pulmonar (generalmente en asma agudo). Estos cambios radiológicos se observan más habitualmente en niños que en adultos.

La radiografía de tórax es más útil para excluir cualquier complicación que para el diagnóstico del asma propiamente dicho. Estas complicaciones incluyen atelectasia, neumonía, tumores, edema pulmonar, enfisema obstructivo y fenómenos de bloqueo aéreo (neumomediastino, neumotórax, enfisema subcutáneo).

En el asma se debe prestar especial atención a la posibilidad de neumonía. La mayoría de las opacidades visualizadas en radiografía se deben a atelectasias y no a neumonías; si 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. Cuando se produce atelectasia segmentaria o lobar con frecuencia se afecta el lóbulo medio, tanto en niños como en adultos.

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 (zonas de radiolucencia en las partes blandas). El asma es la causa más frecuente de neumomediastino en los niños mayores.

Para considerar la existencia de hiperinsuflación deben cumplirse al menos dos de los criterios siguientes: cúpula diafragmática derecha por debajo del 6^o arco anterior de las costillas (criterio de poco valor), longitud pulmonar igual o mayor que la anchura pulmonar, corazón estrecho y verticalizado o radiotransparencia retroesternal aumentada (más de 3,5 cm del esternón a la aorta ascendente); con frecuencia estos enfermos presentan un tórax alargado, con los arcos costales posteriores más horizontalizados de lo normal. Estos criterios deben aplicarse comparativamente con radiografías previas para considerar con certeza hiperinsuflación.

La prevalencia de hiperinsuflación generalmente es mayor en niños y en pacientes que precisan ingreso hospitalario; también es más frecuente en los pacientes en los que el asma se inició en la 1^a o 2^a década de la vida que en los que tienen asma de inicio más tardío.

Otros signos radiológicos que pueden encontrarse en el asma son:

- Discrepancia de calibre de los vasos hiliares en relación con los vasos intrapulmonares más periféricos, con la rama basal de la arteria pulmonar derecha de tamaño conservado. Aproximadamente el 10% de los pacientes asmáticos muestra una ligera prominencia de las sombras hiliares, por aumento de tamaño de los ganglios y de de los vasos.

- Engrosamiento de las paredes bronquiales. Son transitorias e independientes de las crisis asmáticas, y suelen asociarse a la hiperinsuflación; es más frecuente en niños.
- Colapso pulmonar por el moco espeso, que puede obstruir las vías aéreas.

En pacientes con asma crónico se puede observar adicionalmente disminución de la trama vascular u oligoemia, especialmente en campos superiores.

La radiología del asmático puede permanecer invariable durante varios años, existiendo pequeñas modificaciones en cuanto al grado de obstrucción de las vías aéreas. Puede normalizarse al llegar a la adolescencia, o bien persistir las alteraciones hasta la edad adulta.

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

En el asma, la realización de TC está indicada ante la sospecha de complicaciones, entidades asociadas a la enfermedad o procesos diferentes que pueden simularla, así como en el asma de difícil control. Los hallazgos radiológicos más relacionados con remodelado en el asma de control difícil son: engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias, atrapamiento aéreo en espiración, disminución de la atenuación en inspiración (perfusión en mosaico) y enfisema.

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.

3.1.2. Diagnóstico diferencial

Pacientes pediátricos: La hiperventilación se manifiesta radiológicamente por aumento del volumen pulmonar (aplanamiento diafragmático, aumento de radiotransparencia retroesternal); el parénquima pulmonar es hiperclaro (aunque esta hiperclaridad puede ser 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 1).

Existen múltiples anomalías que pueden ocasionar enfermedad pulmonar crónica o recurrente en los lactantes y los niños (Tabla 2). Un diagnóstico

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de hiperaireación.

Diagnóstico diferencial Hiperaireación	
Congénita	Fibrosis quística Deficiencia de alfa-1-antitripsina
Inflamatoria	Asma Enfermedad vírica de la vía aérea: <ul style="list-style-type: none"> • bronquiolitis • bronquitis • bronconeumonía
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

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.

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 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 dos proyecciones.

Pacientes adultos: El diagnóstico diferencial debe realizarse con varias entidades (tabla 3):

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de enfermedad crónica pulmonar.

Diagnóstico diferencial Enfermedad Crónica Pulmonar	
Aspiración	
Disfunción	Prematuridad, postoperatorio
Intestino anterior	Disfunción, atresia esofágica, fistula traqueoesofágica, anillo vascular, hernia, reflujo, acalasia, paladar hendido,...
Anomalia árbol respiratorio	Falta de desarrollo pulmonar (agenesia, aplasia, hipoplasia) Anomalia del árbol traqueobronquial: enfisema lobular congénito, secuestro, duplicación, quiste broncogénico Esquelética: distrofia torácica asfixiante, osteogénesis imperfecta Síndrome de Kartagener Tracto superior: rinitis, sinusitis, hipertrofia amigdalar 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 arterial pulmonar, anillo vascular
Neoplásica	Histiocitosis, leucemia, linfoma
Infeción	Tuberculosis, hongos, micoplasma, virus, pneumocystis, bronquiectasias, tos ferina, croup, neumonía

- Obstrucción de la vía respiratoria superior. Ya sea por compresión extrínseca (neoplasia, absceso, 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

Tabla 3. Resumen de patologías que pueden simular el diagnóstico de asma bronquial en pacientes adultos.

Patología que pueden simular asma en adultos
Bronquiectasias/Fibrosis quística
EPOC
Obstrucción vía aérea: parálisis cuerdas vocales, estenosis traqueal, traqueomalacia, masa traqueobronquial
Eosinofilias 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...

definitivo. Asimismo, los síndromes aspirativos por reflujo gastroesofágico deben considerarse en el diagnóstico diferencial.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Debe considerarse tanto en su expresión como bronquitis crónica con hipersecreción de moco o como enfisema. 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.
- Neumonía eosinófila. Debe sospecharse ante la presencia de cuadro febril, infiltrados radiológicos torácicos migratorios 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 pondrá sobre aviso y la serología, el cultivo o la biopsia confirmarán la sospecha.

3.2. Asociaciones y casos especiales

3.2.1. Rinitis

Los estudios epidemiológicos han demostrado con claridad que la rinitis y el asma coexisten frecuentemente. La mayoría de los pacientes con asma presentan rinitis, y 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. El método de elección para su estudio es la tomografía computarizada (TC), que identifica la enfermedad de la mucosa y valora los huesos faciales circundantes, por lo que es muy útil en la valoración de la patología nasosinusal, y en particular para describir el complejo osteomeatal y en la evaluación preoperatoria.

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. El patrón de enfermedad más frecuente es una afectación unilateral de los senos etmoidal, maxilar y de la fosa nasal. Un nivel hidroaéreo intrasinusal indica normalmente una sinusitis aguda bacteriana, siendo más frecuente la afectación del seno maxilar.

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.

La sinusitis crónica se produce como consecuencia de una inflamación aguda persistente o por episodios repetidos de sinusitis. Esto puede conducir a una mucosa hipertrófica y polipoide, atrófica o fibrosa. Con el tiempo suficiente estos procesos producen engrosamiento reactivo y esclerosis de las paredes del seno.

La sinusitis persistente en el paciente pediátrico es habitualmente un hallazgo patológico que puede indicar la presencia de un síndrome de inmunodeficiencia, fibrosis quística, sinusitis alérgica o intolerancia a la aspirina.

3.2.2. Reflujo gastroesofágico

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación altamente significativa 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 radiografía seriada con contraste baritado esofagogastroduodenal, a diferencia de la endoscopia, 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 en determinadas circunstancias (tras ingesta de bario 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.

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.

3.2.3. Radiación y embarazo

Radiografía simple: Damilakis y otros autores estimaron que la radiación y el riesgo asociado a la exposición en una radiografía de tórax son despreciables. 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 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, 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, el TC de tórax puede ser considerado

como de baja dosis de radiación para el feto, si éste es mantenido fuera del haz primario de radiación.

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:

- a) Justificación del examen.
- b) Anticipación de la dosis de radiación fetal.
- c) Informe de la dosis al paciente y al médico responsable ante antes de la exploración.
- d) Optimización de la radiación

4. Álbum de casos

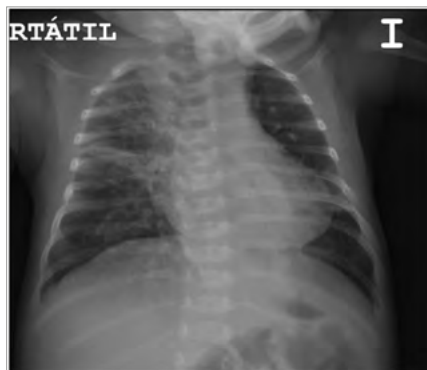
4.1. Caso clínico N° 1

Clínica.

Lactante de 1.5 mes con febrícula, taquipnea y dificultad respiratoria. Sospecha clínica de bronquiolitis, que se confirma durante su ingreso (virus respiratorio sincitial positivo). Al 3º día de su ingreso sufre empeoramiento clínico y se traslada a UCIP.

Radiología.

Fig 1. Radiografía AP: hiperinsuflación pulmonar, infiltrados intersticiales peribronquiales parahiliares y atelectasias.



Diagnóstico.

Bronquiolitis por VRS.

4.2. Caso clínico N° 2

Clinica.

Niña de 11 años de edad, trasladada del H. San Juan de la Cruz. Había consultado en las urgencias por decaimiento, inapetencia y fiebre de 4 días de evolución (máxima 39.5°C).

Radiología.

Fig.2.1 Radiografía PA: Aumento de densidad basal derecho, signo de la silueta con diafragma homolateral y pinzamiento de seno costofrénico lateral.

Fig.2.2 Proyección lateral al diagnóstico inicial.

Fig. 2.3 Control radiológico tras colocación de tubo de drenaje.



Fig.2.1



Fig.2.2



Fig.2.3

Diagnóstico.

Neumonía complicada, por *Streptococcus pneumoniae*, en lóbulo inferior derecho.

4.3. Caso clínico N° 3

Clinica.

Paciente con crisis asmática y crepitación en el cuello.

Radiología.

Fig. 3.1. Radiología AP: hiperinsuflación y neumomediastino.



Diagnóstico.

Neumomediastino espontáneo secundario a crisis asmática.

4.4. Caso clínico N° 4

Clinica.

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.

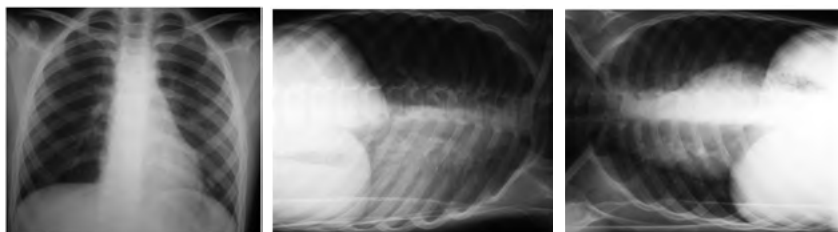


Fig.4.1

Fig.4.2

Fig.4.3

Diagnóstico.

Aspiración de cuerpo extraño, localizado en vía aérea derecha.

4.5 Caso clínico N° 5

Clinica.

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.

Figs. 5.2 y 5.3. Ecografía torácica: derrame pleural izquierdo, con cámara de 5,27 cm, a 0,68 cm de la superficie cutánea. Se observa pulmón “hepatizado” vs masa.



Fig.5.1



Fig.5.2

Figs. 5.4 y 5.5. 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. Captación de contraste de forma heterogénea (áreas muy vascularizadas y otras de degeneración quística/necrótica). Parénquima pulmonar derecho sin alteraciones significativas. Estructuras óseas torácicas sin hallazgos destacables.

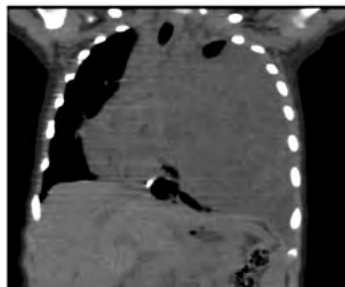


Fig.5.3

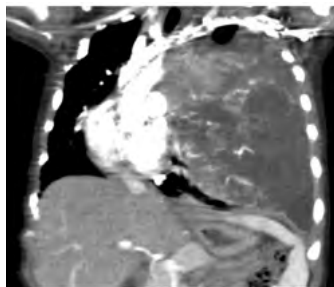


Fig.5.4

Diagnóstico.

Tumor de células germinales extragonadal (mediastínico) no seminomatoso.

4.6 Caso clínico N° 6

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. 6.1. Radiografía PA: neumotórax derecho a tensión.

Fig. 6.2. TC de tórax: imágenes bullosas en vértice pulmonar derecho (flecha) y neumotórax.



Fig.6.1

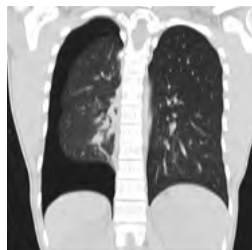


Fig.6.2

Se deriva a UCIP.

Fig. 6.3. Radiografía AP de control: reexpansión pulmonar y tubo de drenaje.



Fig.6.3

Diagnóstico

Neumotórax secundario a traumatismo torácico.

4.7 Caso clínico N° 7

Clinica.

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

Radiología.

Figs. 7.1 y 7.2. 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”.



Fig.7.1

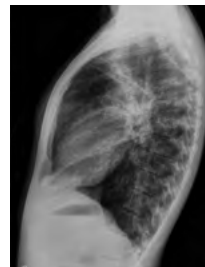


Fig.7.2

Diagnóstico.

Exacerbación pulmonar de la fibrosis quística.

4.8 Caso clínico N° 8

Clínica.

Paciente con asma de larga evolución y sintomatología nasosinusal.

Radiología.

Fig.8. TC senos paranasales: reconstrucción multiplanar coronal. Ventana ósea.
Ocupación de seno maxilar izquierdo, celdillas etmoidales y fosas nasales.



Diagnóstico.

Poliposis nasosinusal.

4.9 Caso clínico N° 9

Clínica.

Mujer de 80 años; acude a urgencias por cuadro catarral de una semana de evolución, con tos y expectoración. Fiebre máxima 38.5-39°. Disnea. AP: asma grave, DM tipo II, hipertensión.

Radiología.

Figs. 9.1 y 9.2. Infiltrados pulmonares de distribución periférica basal bilateral.
Callos de fractura en hemitórax derecho.



Diagnóstico.

Infección por SARS CoV 2. Requiere ingreso en neumología, no precisó antibioterapia durante el ingreso (5 días), pero sí que necesitó mantener oxígeno (gafas nasales a bajo flujo), enoxaparina y corticoide oral 15 días.

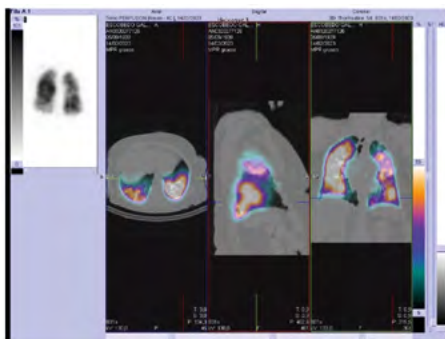
Al mes de la resolución del cuadro, vuelve a urgencias por reagudización respiratoria.

Fig. 9.3 Condensación de nueva aparición en campo superior y medio izquierdo y algún foco aislado basal dcho, compatible con bronconeumonía.



Análisis: 22600 leucocitos (20750 PMN- 91%), INR 1.19, Dímero D 2544.

Fig.9.4 Gammagrafía (paciente alérgica a contrastes yodados): distribución irregular del radiotrazador en ambos campos pulmonares, principalmente a expensas del izquierdo, evidenciándose múltiples defectos de perfusión de distribución segmentaria/subsegmentaria y con patrón típico, de localización en segmento medial del lóbulo medio, segmentos anterobasal y posterobasal derechos, segmento anterior de lóbulo superior izquierdo y segmentos anterobasal y posterobasal de lóbulo inferior izquierdo, sugestivos de posibles áreas de TEP.



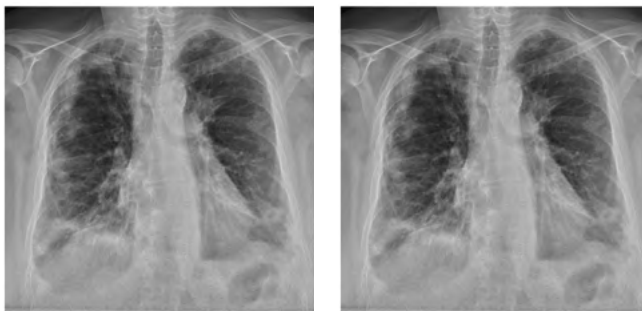
4.10 Caso clínico N° 10

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°. Disneica.

Radiología.

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



Diagnóstico.

Síndrome de Churg-Strauss.

5. 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, de entidades asociadas al asma o de otros procesos que puedan imitar esta enfermedad,
- asma de difícil control,
- 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. Se ha determinado que los estudios de radiología de regiones anatómicas distintas al abdomen y la pelvis aportan bajas dosis de radiación, con escaso riesgo de malformaciones y cáncer en la infancia.

6. Bibliografía

- 1) BALACHANDRAN G. (2014). *Interpretation of Chest X-ray: An Illustrated Companion*. First Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2014.
- 2) CORNE J. (2005). *Consulta rápida en Radiología Torácica*. 2^a edición. Elsevier España.
- 3) CHUNG K. (2014). «International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. » *EurRespir J*. 2014; 43, pp. 343-373.
- 4) DEL CURA JL. (2015). *Radiología Esencial*. Tomo I. Sociedad Española de Radiología Médica. Editorial Médica Panamericana; 2^a reimpresión revisada 2015.
- 5) 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>
- 6) GOODMAN LR. (2009). Felson. *Principios de radiología torácica: Un texto programado*. 3^a ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España.
- 7) JONES J., *et al* (2015). Asthma (summary). URL: <https://doi.org/10.53347/rID-39655>
- 8) KIRKS. (2000). Cap. 7, *Aparato Respiratorio. Radiología Pediátrica*. Vol 2. 3^a ed. Madrid: Marbán, pp. 619-642.
- 9) 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.
- 10) Ortega M, Huerta LJG. (2011). «Utilidad de la radiografía de tórax y de la tomografía computada de alta resolución en asma pediátrica». *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2011;20(3):93-106.
- 11) SERRA PUEYO J.(2014). «Update on gastroesophageal reflux disease ». *Gastroenterol Hepatol*; 37(2), pp. 73-82.
- 12) SERRANO C. (2005). Cap. 75, *Senos. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad*. Vol. 41. Núm. 10, pp.537-90.
- 13) 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]
- 14) SWISCHUK LE. (1986). *Radiología del recién nacido y del lactante*. 2^a edición. Salvat Editores

CAPÍTULO 5

USO ADECUADO DE LOS DISPOSITIVOS DE INHALACIÓN PARA EL ASMA

LUIS MANUEL ENTRENAS COSTA*, MARTA ENTRENAS CASTILLO**.

**Facultativo Especialista de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
Servicio de Neumología. Hospital QuirónSalud Córdoba. Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.*

*** Facultativo Especialista de Neumología. Hospital QuirónSalud, Córdoba.*

1. Introducción

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (PLAZA, V. 2021) indica que la principal vía para administrar la medicación es la inhalatoria. Por ello, conocer los distintos dispositivos y su correcto manejo resulta crítico a la hora de instaurar el tratamiento para estos pacientes (PLAZA, V. 2016).

Sin embargo, a sus innumerables ventajas, como precisar menor dosis, inicio rápido de la acción o menos efectos secundarios, contraponen su principal problema, porque un fallo en la técnica inhalatoria equivale a no realizar tratamiento (incumplimiento inconsciente). También es oportuno recordar que el aparato respiratorio posee unos mecanismos de defensa que tratan de impedir la entrada de cualquier elemento extraño en la vía aérea, que es justo lo contrario de lo que se pretende al instaurar esta terapia.

En el presente capítulo revisaremos los principales tipos de dispositivos inhalatorios, así como su correcto manejo.

2. Conceptos teóricos básicos

A la hora de conseguir que un fármaco administrado por vía inhalatoria alcance su objetivo hay tres factores que condicionan el depósito pulmonar y que dependen de las características del aerosol, de las características del paciente y del modo en que se realiza la inhalación (LABIRIS, N. R. 2003).

2.1. Características del aerosol

Cuando en medicina hablamos de aerosoles, nos referimos a una suspensión de partículas microscópicas, sólidas o líquidas, en el aire o en un gas. Estas partículas pueden ser de tamaño uniforme (aerosol monodisperso) o, lo que es mucho más frecuente en los dispositivos comercializados, tener diferente tamaño (aerosol heterodisperso). Pero lo que tiene trascendencia es el diámetro de la mediana de la masa aerodinámica (DMMA) que es el diámetro en el que la mitad de la masa de las partículas tiene un tamaño mayor, y la otra mitad, menor.

Dentro de la nube de partículas, tiene interés distinguir la fracción de partículas respirables que son las que tienen un diámetro inferior a 5 μm . Las partículas de menor tamaño (0,5-2 μm) llegan a los bronquiolos terminales y la región alveolar, las comprendidas entre 2 y 5 μm se depositan en las pequeñas vías aéreas, las que tienen entre 5-10 μm , en las grandes vías aéreas, y las de tamaño superior a 10 μm , en el área orofaríngea.

Las partículas de tamaño inferior a 0,5 μm , no llegan a depositarse y, o se expulsan al exterior con la espiración, o atraviesan la membrana alveolo-capilar. En definitiva, el tamaño ideal de las partículas aerosolizadas para que se depositen en las pequeñas vías y regiones alveolares es de 1-5 μm .

La Figura 1, adaptada de Köbrich y cols. (KÖBRICH, R. 1994), muestra la relación entre el DMMA y el lugar de deposición.

Además del tamaño de partícula, son importantes otras características, generalmente derivadas de las propiedades físico-químicas de la molécula, como la higroscopicidad, la densidad y carga electrostática.

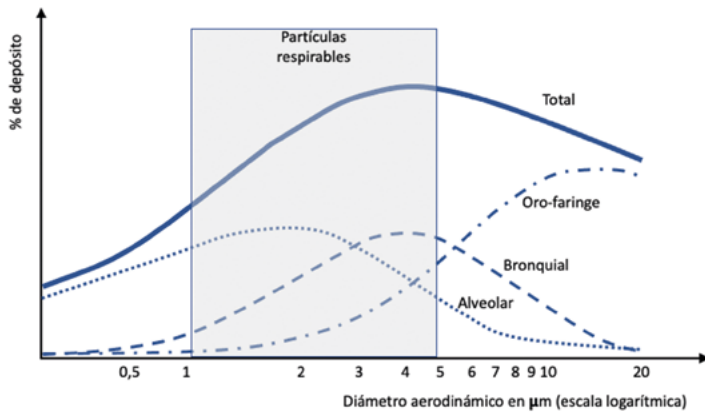
2.2. Características del paciente

La anatomía de la vía aérea es un factor poco modificable a la hora de mejorar el depósito pulmonar, salvo circunstancias poco controlables como la existencia de una traqueotomía.

Posiblemente, la patología que estemos tratando sea también otro factor que influya, aunque no existen estudios amplios sobre el depósito pulmonar en las diferentes patologías obstructivas (asma o EPOC) o en los diferentes estadios de la enfermedad (estabilidad, agudización, gravedad de la obstrucción, etc.).

La vía recomendada para realizar la maniobra de inhalación es la boca. En teoría, también podría utilizarse la vía nasal, pero esta debe de quedar reservada para otros usos, como los nebulizadores, ya que la nariz filtra más que la boca por lo que minimiza el depósito pulmonar.

Figura 1. Relación entre el diámetro de la partícula y el lugar de deposición. Las partículas de tamaño respirable (entre 1 y 5 μm) son las que con mayor probabilidad pueden alcanzar el territorio alveolar para ejercer su acción terapéutica. Las de menor tamaño suelen ser expulsadas con la espiración, mientras que las mayores impactan el territorio oro-faríngeo. Modificado de KÖBRICH, R. 1994.



2.3. Maniobra de inhalación correcta

Puede considerarse como el factor más determinante a la hora de obtener el efecto terapéutico óptimo.

Aunque se especificará dentro del apartado correspondiente, cada tipo de inhalador precisa una maniobra inspiratoria diferente. Así, los cartuchos presurizados necesitan de una inhalación lenta y profunda (HESSELINK, A. E. 2001), mientras que los dispositivos de polvo seco la precisan con el mayor flujo inspiratorio que el paciente pueda generar (AZOUZ, W. 2012).

Independientemente del tipo de dispositivo, toda maniobra correcta debe de completarse con una apnea inspiratoria. El tiempo de apnea recomendado es de 10 segundos, porque favorece el depósito pulmonar. Una posterior espiración suave parece mejorar la biodisponibilidad del fármaco (ÁREA DE ASMA DE SEPAR, 2013).

3. Tipos de inhaladores

Cualquier dispositivo inhalatorio empleado en el tratamiento del asma puede ser clasificado en uno de los tres grupos siguientes: cartuchos presurizados, cámaras de inhalación / espaciadores y dispositivos de polvo seco (ÁREA DE ASMA DE SEPAR, 2013).

3.1. Cartucho presurizado

Fue el primer tipo de inhalador comercializado y se conocen por su acrónimo pMDI (del inglés *pressurized metered-dose inhaler*). El fármaco se encuentra dentro del cartucho formando una disolución o, lo que es más frecuente, en suspensión en un propelente que, al activar el dispositivo, se convierte en gas formando el aerosol que es heterodisperso y consigue un depósito pulmonar del 7 al 14% (ÁREA DE ASMA DE SEPAR, 2013).

En los primeros comercializados, el gas propelente utilizado era freón, un derivado clorofluorocarbonado (CFC), pero, debido a la liberación de cloro y su contribución a la destrucción de la capa de ozono, el protocolo de Montreal estableció su desaparición antes de 2005, por lo que fue sustituido por nuevos propelentes como los hidrofluoroalcanos (HFA) que, a la larga, han resultado ser más ventajosos puesto que son liberados del cartucho a mayor temperatura y menor velocidad (BARRY, P. W. 1997), contribuyendo a disminuir el impacto faríngeo y mejorar el depósito pulmonar.

Dentro de sus ventajas se encuentran que no precisan de energía externa para su funcionamiento, son portátiles y herméticos, fáciles de transportar, difícilmente se contaminan, son rápidos en su utilización, el tamaño de partícula es independiente de la maniobra inhalatoria realizada, la dosis liberada es conocida, exacta y reproducible, hay disponibles múltiples principios activos y combinaciones en

este formato, el fármaco se percibe bien, precisa flujos inhalatorios bajos, es adaptable a circuitos de ventilación y son de fácil limpieza y mantenimiento.

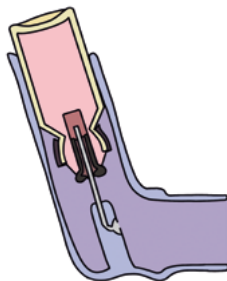
Entre sus inconvenientes, se encuentran que requieren de un propelente, es muy difícil coordinar de forma correcta la pulsación y el inicio de la maniobra inspiratoria, no son los que proporcionan un depósito pulmonar óptimo y, por tanto, presentan un depósito oro-faríngeo alto, el efecto irritante de los propelentes puede originar el efecto freón-frío (el paciente detiene la inspiración al notar el aerosol frío en su boca), salvo excepciones, carecen de contador de dosis restante, precisan agitar antes de su uso, salvo los que son una disolución y, para garantizar un uso óptimo, precisan utilizarse acoplados a una cámara de inhalación.

Dentro de los cartuchos presurizados existen diferentes tipos:

Convencionales

Constan de una pequeña bombona o cartucho presurizado que contiene las partículas de fármaco en suspensión junto al propelente, una válvula dosificadora, que libera la dosis y una carcasa de plástico externa en la que se introduce el cartucho y sobre el que descansa la válvula de salida del aerosol. La Figura 2 representa de manera esquemática un pMDI.

Figura 2: representación esquemática de un pMDI. La medicación se encuentra dentro de un cartucho metálico formado una suspensión o una disolución a presión. El cartucho está protegido por una carcasa, habitualmente de plástico. Cuando se ejerce presión sobre el cartucho, el líquido que sale a través de la válvula dispensadora pasa a estado gaseoso por el cambio de presión así puede ser inhalado. Ilustración original de los autores.



De partículas extrafinas (Modulite®)

Aunque de apariencia similar a los convencionales, son más modernos. Se trata de un pMDI que contiene el fármaco en solución (por lo que no precisan

agitarse) junto con orificio de válvula de menor tamaño, lo que proporciona un aerosol con partículas más finas y una nube de aerosol emitida a menor velocidad, lo que facilita la maniobra de coordinación pulsación-inhalación a la vez que disminuye el impacto faríngeo y el efecto freón frío, permiten su utilización sin cámara espaciadora, necesitan un flujo inspiratorio menor y mejoran el depósito intrapulmonar (GABRIO, B. 1999). Entre sus inconvenientes figuran que hay pocos fármacos disponibles en este formato, precisan almacenamiento refrigerado y, una vez dispensados, caducan en tres meses.

Cartuchos presurizados de dosis medida de auto disparo

Son similares a los pMDI convencionales, pero se activan automáticamente cuando el paciente inicia la inspiración, evitando la coordinación pulsación-inspiración. Proporcionan un mayor depósito pulmonar de fármaco que los pMDI convencionales (ÁREA DE ASMA DE SEPAR, 2013). Sin embargo, requieren flujos inspiratorios algo mayores para activarlos y el número de fármacos disponibles es muy limitado.

Inhalador de niebla fina

Actualmente, sólo disponible con el sistema Respimat® que mediante la energía mecánica que genera un resorte, atomiza la disolución del medicamento al liberarla a través de un filtro de 1.000 orificios que conduce el aerosol al exterior en dos columnas que colisionan generando una nube muy fina de aerosol (ZIERENBERG, B. 1999). Entre sus ventajas, destaca que no contiene propelentes tipo CFC o HFA, la velocidad de salida del aerosol es muy lenta, lo que facilita la coordinación y mejora el depósito pulmonar, precisando flujos inspiratorios muy bajos. Además, el dispositivo incorpora un contador de dosis y tapón integrado. Entre sus inconvenientes, destaca que hay que acoplar el cartucho al dispensador, que la maniobra de carga puede ser difícil en determinados pacientes con limitación de la movilidad de manos y que hay muy pocos principios activos disponibles.

3.1.1. Técnica de inhalación de los dispositivos pMDi

El principal inconveniente que presenta este dispositivo es la necesaria coordinación entre la inspiración y la pulsación. Conseguir una técnica de inhalación correcta mejorará el depósito pulmonar, a la vez que minimizará los efectos secundarios locales.

Los pasos principales para el pMDI son:

- El paciente debe estar de pie o sentado con el cuello en extensión, para permitir la máxima expansión torácica.
- Sujetar el cartucho entre los dedos pulgar e índice. Destapar, agitar para obtener una mezcla homogénea, y situar en posición vertical en forma de L. Con el sistema Modulite no es necesario agitar.
- Vaciar los pulmones en una maniobra espiratoria máxima.
- Colocar la boquilla entre los dientes y sellar los labios alrededor de la misma. Dejar la lengua en el suelo de la boca para no interferir en la salida del medicamento.
- Comenzar la inspiración lentamente y accionar el pulsador continuando la inspiración.
- Retirar el inhalador de la boca y mantener una apnea inspiratoria un mínimo 10 segundos para facilitar el depósito de las partículas.
- Esperar un mínimo 30 segundos si hubiera que administrar una segunda dosis.
- Tapar el cartucho presurizado y enjuagar la boca (muy especialmente tras la inhalación de corticoides).

En el caso del pMDI activado por la inspiración, la técnica de inhalación es idéntica a la del pMDI convencional, pero no es necesario presionar el inhalador, sólo hay que tener la precaución de mantener la inspiración tras la activación del dispositivo.

3.1.2. Mantenimiento y limpieza de los dispositivos pMDI

Se recomienda no exponerlos a temperaturas superiores a 50 grados centígrados ni inferiores a 30, protegerlos de la luz solar directa, no se deben congelar, no perforar el envase o arrojarlo al fuego, realizar 2 - 4 pulsaciones al aire cuando se utilicen por primera vez o si no se ha usado durante varios días.

La limpieza se realiza extrayendo el cartucho y lavando con agua y jabón neutro la carcasa de plástico. Después, aclarar con abundante agua y secar. Finalmente, se acopla el cartucho a su carcasa.

En los sistemas de autodisparo, es preferible limitar la limpieza al exterior, sin manipular el interior ni sumergirlo en agua.

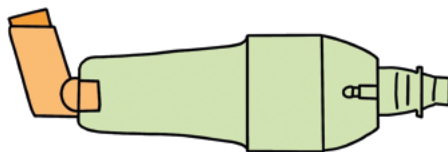
Si el dispositivo contiene formoterol, debe de ser almacenado en frío hasta el primer uso. Una vez abierto, ya no es necesario, aunque solo se mantienen durante tres meses.

3.2. Cámaras de inhalación / espaciadores

Las cámaras y los espaciadores consiguen separar físicamente la boquilla del dispositivo de la boca del paciente, reduciendo la velocidad de la nube de aerosol que llega a la boca, a la vez que favorece la evaporación del propelente (Figura 3). Las partículas de mayor tamaño impactan en las paredes de la cámara, consiguiendo con esto un menor impacto faríngeo y una concentración mayor en la vía aérea inferior. Por ello, es posible emplear una dosis menor, minimizando con esto la posibilidad de aparición de efectos secundarios (LAVORINI, F. 2009). Las dosis de medicación deben de realizarse de manera individual y no colocando múltiples dosis en el interior para inhalarlas de manera conjunta.

En la actualidad, la terapia inhalada parece dominada por los dispositivos de polvo seco, sin embargo, el uso de cámaras y espaciadores constituye una alternativa costo-efectiva si el paciente es incapaz de generar flujos inspiratorios suficientes para otros dispositivos.

Figura 3: representación esquemática de una cámara con un pMDI acoplado. Al realizar la pulsación, se favorece la evaporación del propelente y el depósito de las partículas de mayor tamaño en las paredes de la cámara consiguiendo un menor impacto faríngeo a la vez que una mayor concentración del medicamento en la vía aérea inferior. Ilustración original de los autores.



Existen múltiples modelos en el mercado que pueden tener diferentes características:

- Válvula unidireccional, que elimina la necesidad de coordinar la maniobra inspiratoria y la pulsación del pMDI.
- Hinchables, sin válvula, que aumentan el espacio entre la boca y el pMDI.
- Plegables, tipo Aerospic[®], actúan como las cámaras espaciadoras, pero al poderse plegar disminuyen su volumen, haciendo más fácil su transporte. Disponen de válvula unidireccional.
- Espaciadores simples, generalmente rígidos o tubos: separan la boca del cartucho y favorecen la evaporación del propelente, no contienen válvulas.

- Adaptables al uso por boca, con boquilla, con mascarilla oro-nasal, o conectables al circuito externo de un ventilador mecánico.

3.2.1. Ventajas e inconvenientes de las cámaras

Entre sus ventajas, cabe destacar que solventan el principal problema de los pMDI, ya que hacen innecesaria la coordinación entre pulsación e inspiración. También disminuyen la incidencia de efectos secundarios locales oro-faríngeos, anulan el efecto freón-frío y aumentan el depósito pulmonar de fármaco. Debido a que precisan un flujo inspiratorio muy bajo, pueden emplearse en el tratamiento de las agudizaciones, equivaliendo el efecto de un fármaco administrado con cámara al que proporciona un nebulizador (BOE, J. 2001).

Sin embargo, presentan unas limitaciones evidentes; tamaño grande, añaden un segundo dispositivo, lo que las hace poco manejables, no todos los modelos son universales, existiendo incompatibilidad entre diferentes cámaras y dispositivos y no se percibe bien la realización del inhalador, lo que podría desembocar en un mayor grado de incumplimiento.

3.2.2. Mantenimiento y limpieza de las cámaras

Se trata de dispositivos de uso personal. La limpieza debe de realizarse al menos una vez por semana, desmontando las piezas que deben de ser lavadas con agua templada y detergente neutro. Deben de dejarse secar sin frotar porque la fricción con un paño podría aumentar la carga electrostática y, con ello, atraer las partículas del aerosol a las paredes de la cámara, disminuyendo la dosis efectiva. Debe de comprobarse las válvulas, cambiando el dispositivo si estas no se encuentran en buen estado. También debe de reemplazarse si la cámara presenta fisuras.

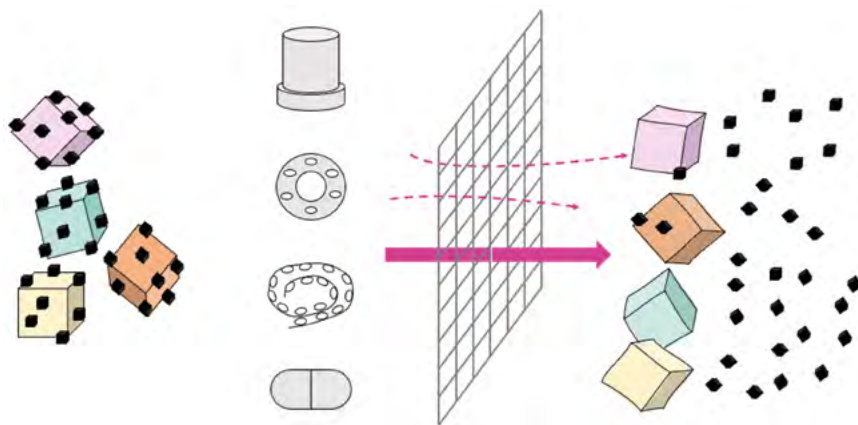
3.3. Dispositivos de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco (DPI, *dry powder inhaler*) constituyen un grupo de dispositivos que no contienen propelentes. La medicación se encuentra almacenada en forma de polvo con un vehículo que, habitualmente, es lactosa (TELKO, M. J. 2005) y que son activados cuando el paciente inhala, por lo que salvan el principal inconveniente de los pMDI. Posiblemente, este aspecto sea el que ha propiciado un rápido incremento en su desarrollo y comercialización.

Además, son los preferidos por los pacientes (GINER, J. 2004) y los prescriptores (PLAZA, V. 2012) en nuestro país.

Existen dos tipos: multidosis y monodosis, según el fármaco se encuentre en un depósito o en una cápsula, respectivamente. El fármaco suele encontrarse en forma de aglomerado, generalmente con lactosa y, durante la inhalación, se desagrega en el interior del dispositivo, liberando lactosa, que por su tamaño impacta en el área oro-faríngea, y el fármaco que, por su menor tamaño, alcanza la vía aérea inferior (Figura 4).

Figura 4: representación esquemática de la liberación del medicamento en un DPI. El fármaco (puntos negros) se encuentra en forma de aglomerado generalmente con lactosa y contenido en un depósito, blíster o cápsula. Durante la inhalación, se desagrega en el interior del dispositivo que libera lactosa, que por su tamaño impacta en la vía aérea superior, junto con el fármaco que por su tamaño alcanza la vía aérea. Basado en LAUBE, B. L. (2011)



Sistemas monodosis (por orden alfabético): Aerolizer®, Breezhaler® (Figura 5), Handihaler®, Inhalator Ingelheim®, Spinhaler®, Zonda®. El medicamento se encuentra en el interior de una cápsula de gelatina dura que se introduce manualmente en el depósito del dispositivo cada vez que el paciente realiza la inhalación y, tras esta, debe retirarla. Su principal inconveniente es que hasta que el paciente retira la cápsula del blíster o del envase, inhala y se retira la cápsula ya utilizada dejando el dispositivo listo para la siguiente inhalación, son precisos múltiples pasos, lo que multiplica la posibilidad de errores.

Figura 5: ejemplo de dispositivo monodosis (Breezhaler®).
Imagen original de los autores.



Sistemas multidosis (por orden alfabético): Accuhaler® (Figura 6), Aerolizer®, Easyhaler®, Ellipta®, Forspiro®, Genuair®, Handihaler®, Nexthaler®, Spiromax®, Turbuhaler® y Twisthaler®. Son los dispositivos más novedosos y de mayor uso. Permiten administrar múltiples dosis del fármaco que se encuentra en un reservorio del que se retira mediante un sistema dosificador, o bien está precargado en alvéolos. Los más modernos disponen de algunas mejoras tecnológicas, entre otras, detectan si el paciente inhaló la dosis (Nexthaler®), se bloquean tras la última dosis administrada (Genuair®), la carga se realiza con solo abrir el dispositivo (Spiromax®, Nexthaler®, Ellipta®, Twisthaler®) o al accionar un pulsador (Easyhaler®, Genuair®), tienen retroinformación (*feedback*) visual y auditiva tras la inhalación (Nexthaler® y Genuair®). Los de última generación han logrado reducir al mínimo el número de pasos necesarios para su activación (abrir-inhalar-cerrar) lo que, al menos de manera teórica, minimiza la posibilidad de errores.

Figura 6: ejemplo de dispositivo multidosis (Accuhaler®).
Imagen original de los autores.



3.3.1. Consideraciones técnicas de los DPI

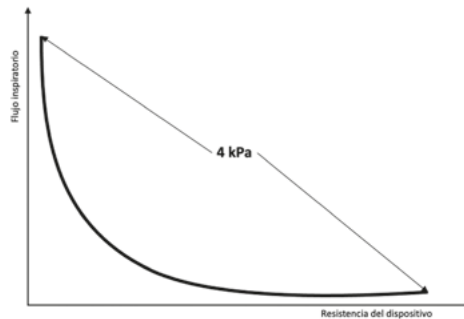
Un aspecto importante en este tipo de dispositivos es la influencia de la resistencia interna al flujo de aire inspiratorio que se precisa para producir la activación del mismo. Esto puede llevar a cometer graves errores pensando, de manera simplista, que es más difícil para un paciente muy obstruido realizar la activación de un dispositivo de alta resistencia al flujo aéreo, lo que no es cierto (LAUBE, B. L. 2011).

Estos dispositivos carecen de un propelente que impulse el medicamento desde el reservorio a la vía aérea. Por ello, deben de ser activados creando una diferencia de presión entre el dispositivo y la vía aérea. Esta diferencia se ha estimado en 4 kPa (LAUBE, B. L. 2011) e intervienen tanto el flujo inspiratorio como la resistencia del dispositivo según la fórmula: Incremento de $P = R \times V$, donde el incremento de presión, en nuestro caso 4 kPa, R el valor de la resistencia intrínseca del dispositivo y V el flujo inspiratorio que genera el paciente. De la fórmula se deduce que la presión es directamente proporcional a las dos variables y, por tanto, los dispositivos con una valor de resistencia bajo requerirán de un flujo inspiratorio alto, mientras que los de resistencia elevada precisan de un flujo inspiratorio muy bajo. Así, los dispositivos de baja resistencia intrínseca (Aerolizer®, Spinhaler®, Breezhaler®, Twisthaler®) requieren flujos inspiratorios superiores a 90 l min⁻¹. Los de resistencia media (Accuhaler®, Genuair®, Novolizer®, Nexthaler®) requieren flujo de entre 60 y 90 l min⁻¹. Los de resistencia media/alta (Turbuhaler®) entre 50-60 l min⁻¹, mientras que los de alta resistencia (Easyhaler®, Handihaler®) el flujo necesario es inferior a 50 l min⁻¹ (ÁREA DE ASMA DE SEPAR, 2013). La Figura 7 esquematiza esta relación entre flujo, presión y resistencia intrínseca del dispositivo.

Los dispositivos de alta resistencia tienden a producir un mayor depósito pulmonar que los de baja resistencia, aunque su relevancia clínica no está claramente establecida (CLARK, A. R. 1993). Por otro lado, los flujos inspiratorios elevados favorecen el depósito central en detrimento del periférico (USMANI, O. S. 2005).

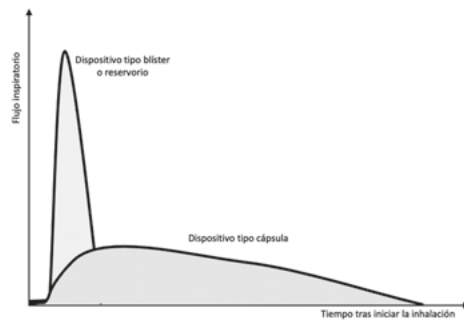
Estos dispositivos liberan el medicamento en los primeros instantes de la inspiración. Por ello, el paciente debe de ser instruido para realizar una maniobra que acerque el pico inspiratorio de flujo lo más próximo posible al inicio de la maniobra inspiratoria. Una excepción a esta recomendación son los dispositivos que utilizan una cápsula porque liberan el medicamento durante toda la maniobra de inspiración. La Figura 8 representa el momento de la inspiración en el que

Figura 7: relación entre el flujo inspiratorio y la resistencia del dispositivo. La presión estimada para activar un DPI es de 4 kPa, influyendo tanto la resistencia del dispositivo como el flujo inspiratorio según la fórmula $\Delta P = R \times \dot{V}$. Es decir, la presión es directamente proporcional a las dos variables (resistencia y flujo). Por ello, para conseguir la presión requerida en un dispositivo de alta resistencia se precisa un flujo inspiratorio bajo y viceversa. Basado en LAUBE, B. L. 2011.



cada dispositivo libera el medicamento. El paciente debe de ser instruido para ser capaz de generar su pico inspiratorio de flujo lo más próximo posible al punto en que se libera el medicamento.

Figura 8: Momento de la inspiración en el que cada dispositivo libera el medicamento. El paciente debe de ser instruido para que acerque su pico de flujo lo más posible al punto en que se libera la medicación. Modificado de LAUBE, B. L. 2011.



3.3.2. Ventajas e inconvenientes de los DPI.

Entre sus ventajas, destacan que su eficacia clínica es, al menos, igual que la de los pMDI, salvan el problema de la coordinación entre pulsación e inhalación, carecen de propelentes, por lo que son menos contaminantes, tienen

indicador de dosis restantes, son pequeños y de fácil manipulación y, en algunos estudios, se demuestra que son los preferidos por los pacientes y el personal sanitario (GINER, J. 2004).

Entre sus limitaciones están que precisan realizar una inspiración rápida y con flujos más altos que los pMDI, presentan un mayor porcentaje de impacto oro-faríngeo, algunos pierden la dosis si se realiza la espiración a través del dispositivo, en algunos, no se percibe la inhalación, corren riesgo de apelmazar el fármaco en caso de humedecerse, suelen ser más caros que los pMDI y no se pueden utilizar en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

3.3.3. Mantenimiento y limpieza

Es importante mantener el inhalador en un lugar seco para preservarlo de la humedad, realizando la limpieza sin agua, con un paño seco que no libere pelusa o con papel seco alrededor de la boquilla tras utilizarlo. Posteriormente, cerrarlo y guardarlo.

4. Criterios de elección del dispositivo

La prescripción del dispositivo es un acto con mucha más importancia de la que se le atribuye habitualmente. Muchos profesionales de la salud piensan que la terapia inhalada es muy simple, por lo que los pacientes no precisan adiestramiento, y no habría que dedicar mucho tiempo a ello. Sin embargo, nada más lejos de la realidad.

La elección suele realizarse muchas veces según la edad y situación clínica del paciente, aunque los aspectos que se consideran más importantes son la preferencia del paciente y la comprobación por parte del educador que la técnica se realiza de forma correcta por parte del paciente (DOLOVICH, M. B. 2005). No obstante, hay que reseñar que cualquier dispositivo es eficaz cuando se realiza una técnica inhalatoria correcta (DOLOVICH, M. B. 2005).

Para tratar de conjugar las preferencias del paciente y las opiniones del médico, se ha desarrollado la herramienta Re-VISAD (GINER, J. 2018) que propone considerar cinco ítems:

- V: Valore la experiencia previa del paciente en el uso y manejo de inhaladores.

- I: Inhalador fácil de utilizar por el paciente.
- S: Similar mecanismo de acción, en el caso de que se deban prescribir varios.
- A: Adaptado al estilo de vida del paciente.
- D: Dedique tiempo en adiestrar a su paciente en su correcto uso.

De estas recomendaciones, se deduce que la experiencia previa con un tipo concreto de dispositivo tiene un peso innegable, si el paciente lo realiza bien y que, en caso de precisar múltiples fármacos, sería preferible utilizar las combinaciones en un solo dispositivo en lugar de los fármacos por separado (STOLOFF, S. W. 2004)

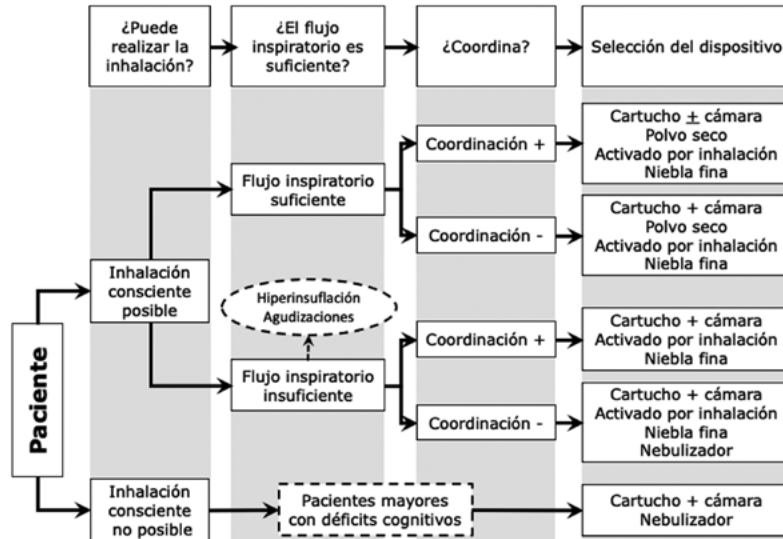
Además, a la hora de tomar la decisión, hay que considerar otros factores como son:

- Factores dependientes del médico prescriptor: además de la ya comentada creencia de la aparente facilidad del tratamiento inhalado, el conocimiento general que tienen los prescriptores sobre el tratamiento inhalado es muy bajo. En un trabajo publicado por Plaza y cols. (PLAZA, V. 2012), el conocimiento teórico sobre la forma adecuada de realizar un DPI (tipo de dispositivo preferido por los médicos encuestados) solo lo tenía el 14,2% se los analizados, siendo algo mejor entre los neumólogos que entre los médicos generales, alergólogos o internistas. En un trabajo posterior, el mismo grupo demuestra que estos errores persisten en el tiempo al analizar dos periodos diferentes: 1975-1995 y 1996-2014 (PLAZA, V. 2018).
- Factores relacionados con la gravedad de la enfermedad: en situación estable, la gravedad de la obstrucción puede comprometer la capacidad para generar un flujo inspiratorio adecuado (DEKHUIJZEN, P. N. R. 2013). En este apartado, habría que considerar si la enfermedad se encuentra en situación estable o agudizada en el momento de la prescripción. Por último, es procedente recordar en que el tratamiento del asma y la EPOC no es el mismo, debiendo ser extremadamente cautos a la hora de prescribir las nuevas triples terapias en el mismo dispositivo que no son intercambiables entre ambas enfermedades.
- Factores dependientes del fármaco: no todos los principios activos se encuentran disponibles en un tipo de dispositivo concreto.
- Factores dependientes del dispositivo: los perfiles de inhalación óptimos difieren con el dispositivo. Mientras que lo pMDI precisan de una inhalación lenta, los DPI precisan un flujo alto con gran aceleración

(DEKHUIJZEN, P. N. R. 2013). También deben de considerarse los problemas de coordinación inhalación-pulsación y limitaciones funcionales en relación con otras enfermedades (alteraciones osteo-musculares, patología pleural, laringuectomía, etc.). De aquí, la importancia de la supervisión por personal sanitario adiestrado que nos permitirá saber si el dispositivo prescrito para ese paciente concreto tiene posibilidades de ser realizado con éxito.

- Factores dependientes del paciente: la edad es un factor importante. Se recomienda para niños el uso de pMDI con cámara espaciadora. En los primeros años con mascarilla facial, que será sustituida por pieza bucal lo antes posible. Debe de controlarse la posibilidad de inhalar conscientemente y manipular el dispositivo coordinando el esfuerzo inspiratorio. Por último, debe de contarse con la preferencia del paciente.

Figura 9: Algoritmo para decidir qué tipo de dispositivo es el apropiado para cada paciente. El primer paso es determinar si el paciente es capaz de realizar una maniobra de inhalación consciente, excluyendo que haya déficits cognitivos que impidan la maniobra. El segundo, la capacidad de realizar una maniobra con flujo inspiratorio suficiente. Por último, comprobar si el paciente es capaz de realizar de manera coordinada la maniobra pulsación-inhalación. Modificado de Bosnic-Anticevich (BOSNIC-ANTICEVICH, S. Z. 2018).



A efectos prácticos, se han propuesto diversos algoritmos para orientar el tipo de dispositivo. En la figura 9, adaptamos el propuesto por Bosnic-Anticevich y cols. (BOSNIC-ANTICEVICH, S. Z. 2018). En él, el primer paso es determinar si el paciente es capaz de realizar una maniobra de inhalación consciente, excluyendo que haya déficits cognitivos que impidan la maniobra. El segundo, la capacidad de realizar una maniobra con flujo inspiratorio suficiente. Por último, comprobar si el paciente es capaz de realizar de manera coordinada la maniobra pulsación-inhalación.

4.1. Situaciones especiales: intubados/ventilación no invasiva

Para los pacientes sometidos a ventilación invasiva o no, el dispositivo de elección es el pMDI con espaciador o los nebulizadores (LAUBE, B. L. 2011). Los pMDI tienen a su favor la ventaja del precio y tener menos riesgo de dañar los sensores de flujo del dispositivo. Un volumen corriente mayor de 0,5 L garantiza que el fármaco alcanzará el tracto respiratorio inferior. La generación de aerosol depende del dispositivo, modo de ventilación mecánica pulmonar, flujo inspiratorio y distancia al tubo endotraqueal. La humedad en el circuito reduce el depósito, pero el Heliox la incrementa. Hay nebulizadores de nueva generación diseñados para ventilación mecánica. En el caso concreto de la ventilación no invasiva, son más efectivos cuando el puerto de fuga está en el circuito y no en la máscara.

5. Bibliografía

- 1) ÁREA DE ASMA DE SEPAR, (2013) «Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada», *Archivos de Bronconeumología* 49(SUPPL.1), pp. 2–14.
- 2) AZOUZ, W. (2012) «Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: Integrating science with clinical practice», *Primary Care Respiratory Journal* 21, pp. 208–213.
- 3) BARRY, P. W. (1997) «In vitro comparison of the amount of salbutamol available for inhalation from different formulations used with different spacer devices», *European Respiratory Journal*. Eur Respir J 10, pp. 1345–1348.
- 4) BOE, J. (2001) «European respiratory society guidelines on the use of nebulizers», *European Respiratory Journal* 18, pp. 228–242.

- 5) BOSNIC-ANTICEVICH, S. Z. (2018) «Continued Innovation in Respiratory Care: The Importance of Inhaler Devices», *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 81, pp. 91–98.
- 6) CLARK, A. R. (1993) «The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers--implications for in vitro testing», *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 6, pp. 99–110.
- 7) DEKHUIJZEN, P. N. R. (2013) «Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach», *Respiratory Medicine* 107, pp. 1817–1821.
- 8) DOLOVICH, M. B. (2005) «Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/ American College of Asthma, Allergy, and Immunology», *Chest* 127, pp. 335–371.
- 9) GABRIO, B. (1999) «A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers», *International journal of pharmaceutics* 186, pp. 3–12.
- 10) GINER, J. (2004) « [Patient preference in the choice of dry powder inhalers]», *Archivos de bronconeumología* 40, pp. 106–109.
- 11) GINER, J. (2018). «Desarrollo de una herramienta para integrar la opinión del paciente en la elección del dispositivo inhalador. Recomendaciones re-VISAD», *Archivos de Bronconeumología* 54 (Espec Cong 1), pp. 9–10.
- 12) HESSELINK, A. E. (2001) «Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD», *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 19, pp. 255–260.
- 13) KÖBRICH, R. (1994) «A Mathematical Model of Mass Deposition in Man», *The Annals of Occupational Hygiene* 38, pp. 15–23.
- 14) LABIRIS, N. R. (2003) «Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications», *British Journal of Clinical Pharmacology* 56, pp. 588–599.
- 15) LAUBE, B. L. (2011) «What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies», *European Respiratory Journal* 37, pp. 1308–1331.
- 16) LAVORINI, F. (2009) «Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices», *Expert opinion on drug delivery* 6, pp. 91–102.

- 17) PLAZA, V. (2012) «External validation of the recommendations of the multidisciplinary consensus about inhaled therapies», *Archivos de bronconeumología* 48, pp. 189–196.
- 18) PLAZA, V. et al. (2012) «Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain», *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 25, pp. 16–22.
- 19) PLAZA, V. et al. (2016) «Terapia inhalada en el asma», *Medicina Clinica* 146, pp. 316–323.
- 20) PLAZA, V. et al. (2018) «Errors in the Use of Inhalers by Health Care Professionals: A Systematic Review», *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6, pp. 987–995.
- 21) PLAZA, V. et al. (2021) «Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), version 5.0», *Archivos de bronconeumología (English ed.): [Online]* 57 (1), pp. 11–12.
- 22) PLAZA, V. et al. (2021). «Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), version 5.0.», *Archivos de Bronconeumología (Engl Ed)* 57, pp. 11–12.
- 23) STOLOFF, S. W. (2004) «Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113, pp. 245–251.
- 24) TELKO, M. J. (2005) «Dry powder inhaler formulation», *Respiratory care* 50, pp. 1209–1227.
- 25) USMANI, O. S. (2005) «Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172, pp. 1497–1504.
- 26) ZIERENBERG, B. (1999) «Optimizing the in vitro performance of Respi-mat», *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 12 (SUPPL. 1), pp. S19–24.

CAPÍTULO 6

¿CÓMO DEBEMOS ACTUAR ANTE UNA CRISIS DE ASMA?

ISABEL FERNÁNDEZ DE ALBA*, PALOMA ÁLVAREZ-SALA CABALLERO**,
YULIA PETRYK PETRYK***.

**Hospital HLA Inmaculada, Granada*

*** Hospital Universitario 12 de Octubre*

****Hospital Universitario del Vinalopó.*

*Grupo de trabajo de Comisión de Jóvenes Alergólogos y Médicos Internos Residentes
(CAJMIR) de SEAIC.*

1. Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes en todo el mundo y se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo que provoca los síntomas conocidos por todos aunque no siempre bien identificados.

Se dispone de terapias muy eficaces; la morbilidad y la mortalidad del asma han mejorado enormemente en los últimos 15 años, y la mayoría de los pacientes pueden alcanzar un buen control del asma.

Sin embargo, el infratratamiento sigue siendo frecuente, y es crucial mejorar la comprensión por parte de pacientes y profesionales sanitarios de cuándo y cómo ajustar el tratamiento.

El tratamiento crónico del asma consiste en un ciclo de evaluación del control del asma y de los factores de riesgo y de ajuste de la medicación en consecuencia.

Comprender las causas, los factores desencadenantes y los síntomas de las crisis asmáticas es crucial para tratar esta enfermedad con eficacia.

En este capítulo exploraremos los mecanismos que subyacen a las crisis asmáticas, los distintos tipos de desencadenantes que pueden provocarlas y las medidas que pueden adoptarse para prevenirlas y tratarlas. También hablaremos de la importancia de la intervención precoz y la respuesta de emergencia en el tratamiento de las crisis asmáticas graves.

Al conocer mejor los ataques de asma, las personas asmáticas, sus cuidadores y los profesionales sanitarios pueden colaborar en el desarrollo de estrategias eficaces para controlar esta enfermedad crónica.

1.1. Terminología sobre las exacerbaciones

La palabra “crisis” se refiere a una situación crítica o de emergencia, lo que sugiere la gravedad del ataque de asma y la necesidad de intervención inmediata. Además, el uso de la palabra “crisis” enfatiza la importancia de reconocer y tratar los síntomas de un ataque de asma de manera oportuna para prevenir complicaciones graves e incluso la muerte. Es frecuente también referirnos a esta situación aguda y potencialmente mortal como ataque o agudización de Asma

El término académico “exacerbación” se utiliza habitualmente en la literatura científica y clínica, aunque los estudios hospitalarios se refieren con más frecuencia a “asma grave aguda”. Sin embargo, este término (exacerbación) no es adecuado para su uso en la práctica clínica, ya que es difícil de pronunciar y recordar para muchos pacientes.

La palabra “brote” es más sencillo y transmite la sensación de que el asma está presente incluso cuando no hay síntomas.

Sin embargo, el término “ataque” es utilizado por muchos pacientes y profesionales sanitarios, pero con significados muy diversos, y es posible que no se perciba que incluye el empeoramiento gradual.

En la literatura pediátrica, “episodio” se utiliza con frecuencia, pero se desconoce cómo lo entienden los padres/cuidadores.

2. Definición

Según la guía GINA, las exacerbaciones de asma son episodios caracterizados por un aumento progresivo de los síntomas de falta de aire, tos, sibilancias u opresión

torácica y una disminución progresiva de la función pulmonar; es decir, representan un cambio del estado habitual del paciente que es suficiente para requerir un cambio de tratamiento.

Las exacerbaciones pueden ocurrir en pacientes con un diagnóstico preexistente de asma o, en ocasiones, como primera presentación del asma.

3. Epidemiología

Las estadísticas sobre las crisis de asma más recientes sobre el asma en niños y adultos proceden de los sistemas de vigilancia nacionales y estatales administrados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

La prevalencia de ataques de asma entre personas con asma actual por edad en 2020 es: 0-17 años (14,2%), 18-44 años (14,2%), 45-64 años (14,3%) y 65+ años (13,3%).

El uso sanitario en EEUU relacionado con el asma en 2019 es: visitas a urgencias (niños de 0 a 17 años: 6,2 por 10.000 habitantes; adultos mayores de 18 años: 4,2 por 10.000 habitantes) y estancias hospitalarias (niños de 0 a 17 años: 0,3 por 10.000 habitantes; adultos mayores de 18 años: 0,2 por 10.000 habitantes).

4. Factores desencadenantes: causas y mecanismos causales

Las exacerbaciones asmáticas se pueden clasificar según su rapidez de instauración en:

- **Instauración rápida:** se desencadenan en cuestión de horas, generalmente por mecanismo predominantemente broncoconstrictor, conllevan mayor gravedad inicial y riesgo vital, pero se asocian una respuesta terapéutica más rápida. Los desencadenantes principales suelen ser alérgenos respiratorios, alimentarios, medicamentos como AINEs y betabloqueantes, irritantes como la contaminación, el humo de tabaco y estrés psíquico.
- **Instauración lenta:** son las más frecuentes en los servicios de urgencias, suceden a lo largo de días o semanas, por un mecanismo predominantemente inflamatorio. Implican menor gravedad, pero tienen una respuesta

más lenta al tratamiento. Los desencadenantes principales suelen ser infecciones respiratorias y tratamiento crónico insuficiente ya sea por escasa adherencia o por escaso tratamiento de mantenimiento.

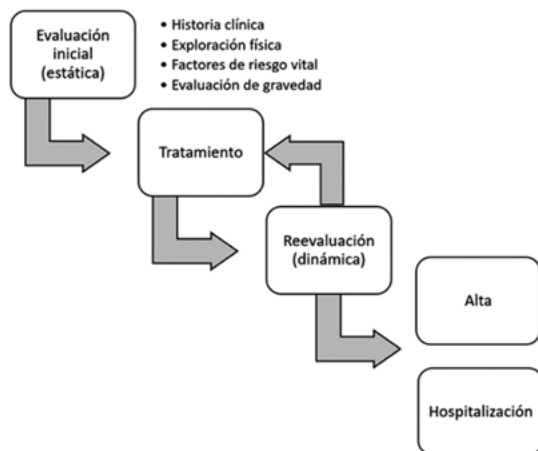
5. Diagnóstico: abordaje clínico, criterios y pruebas diagnósticas

El abordaje de una crisis de asma se debe plantear de una forma **inicialmente estática y posteriormente dinámica**. Comenzando con la evaluación del paciente según el tipo de exacerbación, la historia clínica, exploración física incluyendo el pico espiratorio flujo (PEF) con el fin de identificar los factores de riesgo vital y la gravedad de la crisis.

El tratamiento se debe ajustar a la valoración de gravedad previa.

Posteriormente se debe realizar una reevaluación dinámica de la respuesta al tratamiento que será decisiva para reajustar las medidas terapéuticas y decidir el manejo posterior del paciente. (Figura 1).

Figura 1. Esquema general de manejo de una exacerbación asmática



5.1. Identificación del episodio de asma

Los síntomas principales son tos, disnea, sibilancias, presión torácica y nula tolerancia al esfuerzo físico.

5.2. Identificación de riesgo vital

Se han descrito factores asociados intrínsecamente a exacerbaciones de riesgo vital. Estos pacientes deben identificarse cuanto antes para asegurar un manejo rápido y certero. (Tabla 1).

5.3. Evaluación de gravedad

Tabla 1. Factores asociados a exacerbaciones de riesgo vital.

FACTORES ASOCIADOS A EXACERBACIONES DE RIESGO VITAL
Crisis de instauración rápida.
Más de tres visitas a urgencias en el último año por crisis de asma.
Ingresos en el último año por crisis de asma.
Antecedente de ingreso en UCI, intubación o ventilación mecánica por crisis de asma.
Ausencia de seguimiento periódico.
Ausencia de tratamiento con corticoides inhalados.
Abuso de agonistas beta 2 de acción directa. .
Uso actual o reciente de glucocorticoides orales.
Enfermedades cardiovasculares.
Alergias alimentarias y asma.
Patología psicológica o social que disminuya adherencia al tratamiento.

En la **historia clínica** se debe recoger entre otros datos: el tiempo de instauración, las posibles causas, síntomas de asma y su gravedad, el tratamiento utilizado y cambios recientes de tratamiento.

En la **exploración física** habrá que evaluar las constantes vitales incluyendo frecuencia respiratoria, aspecto general, signos de dificultad respiratoria, auscultación y habrá que buscar otras causas de disnea como insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, neumotórax, neumonía, obstrucción de vía aérea superior.

Se recomienda **monitorización** de saturación de oxígeno por pulsioximetría y el espiratorio flujo máximo (PEF).

Tabla 2. Valores teóricos del pico espiratorio de flujo en l/min.

Edad (años)	Altura (cm)					
	140	150	160	170	180	190
	Hombres					
20	506	538	571	604	637	670
30	481	514	547	580	612	645
40	457	490	522	555	588	621
50	432	465	498	530	563	596
60	408	440	473	506	539	572
70	383	415	449	481	514	547
	Mujeres					
20	410	433	455	478	500	522
30	393	415	437	460	482	504
40	375	397	419	442	464	486
50	357	379	401	424	446	468
60	339	361	383	406	428	450
70	321	343	365	388	410	432

Según los hallazgos de la historia clínica, la exploración física y pruebas complementarias se establecen las siguientes clasificaciones de gravedad (tabla 3).

El manejo de la crisis de asma consistirá en:

- Broncodilatación
- Revertir la inflamación
- Oxigenoterapia si precisa
- Reevaluación: derivación a centro hospitalario, urgencias, UCI o domicilio
- Otros: tratamientos causales como antibioterapia, retirada de alérgenos.
- Plan de acción al alta y seguimiento.

Tabla 3. Tomada de GEMA 5.2 para evaluación de la gravedad de la crisis de asma.

	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis grave	Crisis vital
Diseña	Leve	Moderada	Intensa	Respiración agónica, parada respiratoria
Habla	Párrafos	Frases	Palabras	Ausente
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada > 20	> 25	Bradipnea,	Apnea
Frecuencia cardiaca (x')	< 100	> 100	> 120	Bradicardia, parada cardiaca
Presión arterial	Normal	Normal	Normal	Hipotensión
Uso musculatura accesoria	Ausente	Presente	Muy evidente	Movimiento paradójico toracoabdominal, o ausente
Sibilancias	Presentes	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de consciencia	Normal	Normal	Normal	Disminuido o coma
FEV1 o PEF (valores referencia)	> 70 %	< 70 %	< 50 %	No procede
SaO2	> 95 %	< 95 %	< 90 %	< 90 %
PaO2 mm Hg	Normal	< 80 (hipoxemia)	< 60 (insuficiencia respiratoria parcial)	< 60
PaCO2	Normal	< 40	< 40	> 45 (insuficiencia respiratoria hiperclorémica)
FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; x': por minuto; SaO2: Saturación de oxihemoglobina; PaO2: presión arterial de oxígeno; PaCO2: presión arterial de anhídrido carbónico				

5.4. Pruebas complementarias

En el manejo de la exacerbación asmática no se recomienda realizar pruebas complementarias de forma sistemática más allá de toma de constantes, PEF y ocasionalmente gasometría arterial.

Se debe individualizar en función del paciente y de la sospecha clínica para solicitar pruebas como radiografía de tórax, análisis de sangre, serologías o hemocultivos o electrocardiograma.

5.4.1. Pico de flujo espiratorio

Se trata de una herramienta fácil de utilizar, con gran utilidad para la evaluación de la gravedad de la exacerbación y la evolución de ésta tras el tratamiento. Se deberá comparar el valor obtenido en el pico flujo con el mejor valor histórico del paciente o con sus valores teóricos según su género, edad y talla.

5.4.2. Saturación de oxígeno

Se buscarán saturaciones por encima de 92%. Con saturaciones por debajo de estos límites se deberá valorar la realización de una gasometría arterial y la instauración de oxigenoterapia. En pacientes asmáticos, que inicialmente no deberían tener afectación del parénquima pulmonar, el descenso de la saturación de oxígeno <90% implica una crisis que podemos considerar grave.

6. Tratamiento

6.1. Medidas farmacológicas

La diferenciación de los dominios control actual (control de los síntomas diarios) y riesgo futuro en el control (prevenir las exacerbaciones y la pérdida exagerada de función pulmonar) es importante, porque se ha documentado que estos pueden responder de forma distinta al tratamiento. Por ejemplo, algunos pacientes pueden tener un buen control diario de los síntomas de asma y, sin embargo, sufrir exacerbaciones, por lo que es crucial adaptar un tratamiento adecuado para cada paciente.

Además, el ajuste de tratamiento debe ser continuo, para que el paciente esté siempre controlado. Se debe aplicar un tratamiento escalonado (Figura 2) para lograr el control óptimo del paciente, teniendo siempre en cuenta las medidas no farmacológicas, la adhesión terapéutica y los factores de riesgo susceptibles de ser modificados.

Figura 2. Ajuste cíclico del tratamiento en función de la evaluación periódica del control (Fuente: GEMA 5.2).



Los fármacos para tratar el asma se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio o “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse de forma continua durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab). Las cromonas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso debido a sus efectos secundarios y su estrecho margen terapéutico.

La medicación de alivio se utiliza a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ella se encuentran los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados, los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio) y también las combinaciones budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol.

6.1.1. Tratamiento de la crisis de asma

El objetivo fundamental del tratamiento de la crisis es proteger la vida del paciente, revirtiendo, lo antes posible, la obstrucción al flujo aéreo y los síntomas, y en caso de estar presente, la hipoxemia. Posteriormente, se debe revisar o instaurar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. La figura 4 muestra el tratamiento en función de la gravedad y la tabla 4 muestra el tratamiento farmacológico a emplear a las dosis habitualmente recomendadas.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la crisis de asma.

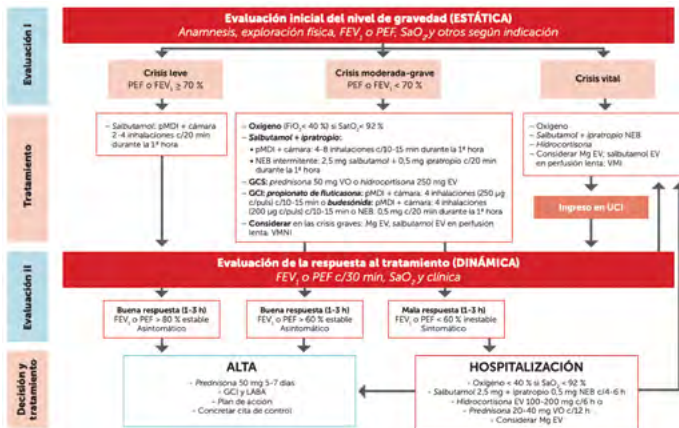


Tabla 4. Fármacos y dosis empleados en el tratamiento de las crisis de asma.

Grupo terapéutico	Fármacos	Dosis
Primera elección		
Agonistas β_2 de acción corta	Salbutamol	pMDI + cámara 200-800 mg (2-8 puls. de 100 μ g/puls.)/10-15 min en la 1.ª h Nebulización intermitente: 2,5-5 mg/20 min la 1.ª h o continua: 10-15 mg/h
	Terbutalina	Inhalada: 500-1.500 μ g (1-3 inh.)/10-15 min en la 1.ª h Máx. 12 inhalaciones en 24 h
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	pMDI + cámara 80-160 mg (4-8 inh. de 20 μ g/puls.)/10-15 min Nebulización intermitente: 0,5 mg/20 min
Corticosteroides sistémicos	Prednisona	0,5 mg/kg/24 h durante 5-7 días
	Metilprednisolona	i.v. 0,5 mg/kg/12-24 h
	Hidrocortisona	i.v. 100-200 mg/6 h
Corticosteroides inhalados	Propionato de fluticasona	pMDI + cámara: 500 μ g (2 inh. de 250 μ g/puls.)/15-15 min
	Budesonida	pMDI + cámara: 800 μ g (4 inh. de 200 μ g/puls.)/10-15 min Nebulización: 0,5 mg/20 min la 1.ª h
Sulfato de magnesio		i.v. 2 g a pasar en 20 min en dosis única

Tabla 5. Fármacos y dosis empleados en caso de crisis de asma refractaria al tratamiento previo.

Alternativa ante el fracaso de los anteriores		
Agonistas β_2 de acción corta i.v.	Salbutamol	i.v.: 200 mg en 30 min seguido de 0,1-0,2 mg/kg/min
Sulfato de magnesio inhalado		Nebulización: 145-384 mg en solución isotónica

6.1.1.1. Tratamiento de crisis leve

Las crisis más leves pueden tratarse en casa por el propio paciente y en centros de Atención Primaria, siempre que se asegure una correcta valoración Clínica-funcional respiratoria y de la respuesta al tratamiento en las primeras 2 horas.

Los pacientes que disponen por escrito de planes de acción para actuar ante la pérdida de control, con registros domiciliarios de PEF, utilizan una estrategia excelente en el manejo de crisis leves, ya que la pueden aplicar precozmente. Para ello, tienen que estar entrenados para la identificación de los indicadores precoces de una crisis y actuar de forma inmediata según el plan de acción que tengan señalado, que debe incluir las medidas a tomar, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

La pauta de tratamiento que se debe seguir debe incluir la administración de broncodilatadores agonistas μ_2 adrenérgicos de acción corta (SABA), tales como salbutamol o terbutalina, y los glucocorticoides inhalados (GCI) u orales. No es necesario añadir bromuro de ipratropio en las crisis leves, ni deben prescribirse antibióticos de forma rutinaria.

Los SABA inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la crisis asmática. Se emplea salbutamol a una dosis de 200 a 400 μg (de 2 a 4 inhalaciones) con cámara de inhalación. Se puede continuar con salbutamol a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis. Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, PEF superior al 80 % del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos. La falta de respuesta obliga a una derivación a un Servicio de Urgencias Hospitalario.

6.1.1.2. Tratamiento de crisis moderada-grave

Es primordial la administración de oxígeno con el objetivo de alcanzar una saturación superior al 90 % (o mayor del 95 % en las embarazadas o en los pacientes con patología cardíaca concomitante). En las crisis graves con mayor obstrucción y riesgo de hipercapnia, es preferible el uso de oxígeno con una FiO_2 controlada para alcanzar saturaciones en torno a 93-95 %, que el uso de oxigenoterapia de alto flujo con la que se puedan alcanzar saturaciones en torno al 100 %.

Los agonistas μ_2 adrenérgicos de acción corta inhalados (SABA) constituyen el tratamiento broncodilatador de primera línea. Tanto las dosis como los

intervalos de administración deberán individualizarse en función del sistema de administración elegido y de la respuesta terapéutica. La administración del SABA, bien a través de nebulizador o bien mediante pMDI con cámara, presenta una eficacia clínica similar, en términos de función pulmonar, tiempo de permanencia del paciente en el Servicio de Urgencias y riesgo de hospitalización.

La vía inhalatoria es de elección, debiendo reservarse la vía intravenosa, en perfusión continua muy lenta, cuando no haya respuesta a la administración por vía inhalatoria en pacientes bajo ventilación mecánica y monitorizados en una UCI.

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

El uso de glucocorticoides sistémicos acelera la resolución de las crisis y previene las recaídas. Excepto en las crisis muy leves, deben administrarse siempre y de forma lo más precoz posible (en la primera hora del tratamiento en Urgencias, ya que su efecto comienza tras 4-6 horas después de la administración), especialmente si:

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

La dosis diaria de prednisona es de 0,5 a 1 mg/kg del peso ideal (o su equivalente de otros esteroides), máximo 50 mg, manteniendo la misma dosis entre 5 a 7 días, suspendiendo sin necesidad de reducción progresiva. La administración de glucocorticoides, tanto por vía oral, como intramuscular o intravenosa, proporciona similares resultados siendo la vía oral menos invasiva.

La vía de administración de elección de los glucocorticoides es la oral, al ser tan efectiva, menos invasiva y más económica que la intravenosa. La vía intravenosa se reserva para cuando el paciente tenga una disnea tan intensa que le impida la deglución, presente vómitos o se encuentre sometido a ventilación mecánica. La dosis diaria es de 50 mg de prednisona en forma de dosis única matutina

durante 5-7 días, sin ser precisa una retirada gradual. El uso precoz, a dosis altas, de GC por vía oral durante la primera hora de asistencia, reduce las necesidades de ingreso hospitalario de forma similar a la vía sistémica.

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

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

El uso de adrenalina por vía parenteral no está recomendado para tratar la agudización, excepto en casos de anafilaxia. En dicha situación, la vía intramuscular es la preferida, ya que permite alcanzar concentraciones plasmáticas más elevadas y rápidas que la vía subcutánea, a la vez que se ofrece un margen de seguridad superior.

El heliox, mezcla de helio y oxígeno, en una proporción de 80/20 70/30, no tiene un lugar en el tratamiento rutinario de la crisis de asma, debido a la ausencia de datos concluyentes sobre su eficacia. Respecto a los antagonistas de los leucotrienos, tanto por vía oral como intravenosa, no existen datos que respalden su uso. No existe evidencia que apoye el uso de antibióticos, salvo que haya clara clínica de infección respiratoria.

Por último, la ventilación mecánica no invasiva puede ser una opción en la crisis grave resistente al tratamiento. Permite mejorar la frecuencia respiratoria, la disnea y, sobre todo, la obstrucción.

6.2. Medidas No farmacológicas

6.2.1. Tabaco y el medio ambiente

Los sujetos con asma y fumadores presentan síntomas más graves, una respuesta peor al tratamiento con GCI, incluso en pacientes con asma leve, y una pérdida acelerada de la función pulmonar, por lo que a menudo es necesario incrementar su escalón terapéutico. La proporción de individuos con asma y fumadores es elevada y similar a la de la población general. Consiste en el primer objetivo del control ambiental conseguir que el paciente abandone el tabaquismo. Para ello, se debe informar al paciente sobre los métodos adecuados para conseguir la deshabituación.

La exposición a contaminantes ambientales y la exposición pasiva al humo de tabaco, por un lado, empeoran el curso del asma y, por otro, constituyen un factor de riesgo para desarrollar asma en la infancia. Así mismo, la exposición pasiva al humo de los cigarrillos electrónicos se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer exacerbaciones y síntomas asmáticos. La exposición activa al vapor generado por un cigarrillo electrónico o un dispositivo similar tiene efectos graves sobre la salud respiratoria, por lo que no se debe recomendar el vapeo como un método para conseguir la deshabituación tabáquica.

6.2.2. Reacciones de hipersensibilidad a AINES

Algunos pacientes con asma, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar exacerbaciones cuando se les administra ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales, por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación bronquial o nasal. En cualquier caso, estos pacientes, entre sus medidas ambientales, deben evitar tratamientos analgésicos o antiinflamatorios con fármacos de la clase terapéutica AINE.

6.2.3. Exposición laboral

Una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente, se adoptan medidas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como son las que se pueden aplicar en muchos casos de asma laboral (cambio de puesto de trabajo). La aplicación de intervenciones específicas combinadas ha proporcionado una reducción significativa del grado de exposición alérgica y, en consecuencia, mayor eficacia clínica.

6.2.4. Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia por vía subcutánea con extractos alérgénicos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2 a 4), siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos que sea clínicamente relevante, se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados.

No obstante, muchos pacientes con asma leve intermitente (escalón 1) padecen de forma concomitante rinitis alérgica moderada o grave, que justificaría doblemente la prescripción de inmunoterapia.

La inmunoterapia subcutánea deber ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tipo de tratamiento y administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción.

La inmunoterapia, además del control de las manifestaciones de la enfermedad, aporta, como ventajas adicionales sobre la farmacoterapia, el mantenimiento de los beneficios clínicos obtenidos hasta varios años después de la retirada del tratamiento, la disminución del riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinitis alérgica o la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles.

Por último, la inmunoterapia ha demostrado ser un tratamiento coste-efectivo comparativamente con el uso exclusivo de medicación de control en pacientes con rinoconjuntivitis coexistente con asma.

6.2.5. Vacunación antigripal y antineumocócica

La vacunación antigripal y la neumocócica no han mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma. No obstante, debido a diversas razones como que es una estrategia coste-efectiva, al elevado riesgo de complicaciones en pacientes con procesos crónicos y a un mayor riesgo de fracaso terapéutico en niños, la vacunación antigripal anual debería ser considerada en pacientes con asma moderada y grave, tanto adultos como niños. De forma similar, y dado que la población asmática tiene un mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasiva, se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con asma grave.

7. Derivación y control tras alta

Se recomienda una valoración por parte del médico de Atención Primaria antes de 5 días, y en caso de crisis grave, por un neumólogo o alergólogo antes de 1 mes.

Antes del alta se debe establecer con el paciente un plan que incluya:

- Revisar la técnica inhalatoria
- Evitar posibles desencadenantes
- Detectar síntomas para tratar con el inhalador de rescate
- Signos de alarma por los que debe consultar a un médico.

Los criterios que indican la evaluación especializada en el plazo de un mes de los pacientes tras un episodio de crisis de asma son:

- Crisis grave o vital
- Crisis reiteradas que precisan atención en el servicio de Urgencias
- Crisis que precisa hospitalización; asma grave no controlada, especialmente si presenta ABPA (aspergilosis broncopulmonar alérgica) o vasculitis
- Embarazo
- Crisis desencadenada por aeroalérgenos, AINES o alérgenos alimentarios
- Crisis que han cursado en un contexto de anafilaxia
- Comorbilidades conocidas asociadas
- Sospecha clínica de disfunción de cuerdas vocales, poliposis nasal, rinosinusitis, ERGE, síndrome solapamiento ASMA-EPOC o síndrome de apnea.

8. Criterios clínicos

8.1. Criterios de hospitalización

La tasa de ingresos en los pacientes que acuden a Urgencias se sitúa en torno al 20 %. Es conocido que la adhesión a las recomendaciones clínicas de las guías por parte de los profesionales sanitarios se asocia a un riesgo más bajo de hospitalización.

La evaluación del estado clínico y de la función pulmonar, realizada en la primera hora de evolución en Urgencias, ya permite predecir la necesidad de hospitalización.

8.2. Criterios de alta hospitalaria

El paciente puede ser dado de alta cuando mantiene un tratamiento que puede realizar en su domicilio, tiene síntomas escasos y ha reducido la necesidad de medicación de rescate.

No obstante, es altamente recomendable disponer de una prueba objetiva de función pulmonar, como una espirometría, o una determinación de PEF. Valores de FEV1 o PEF > 70 % y con mínima sintomatología pueden ser criterios de alta. Si los valores de FEV1 o PEF están entre el 50 % y 70 % hay que considerar posibles factores de riesgo.

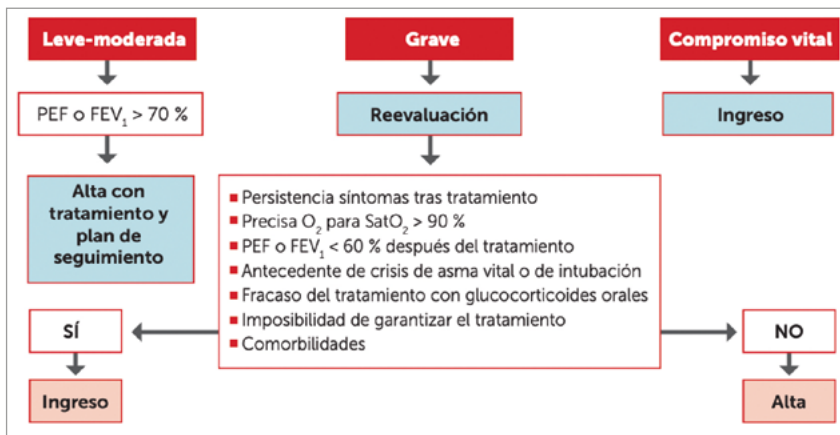
Tabla 6. Criterios de ingreso hospitalario e ingreso en UCI.

Criterios de ingreso hospitalario	Criterios de ingreso en la UCI
Permanecen sintomáticos después de tratamiento	Parada respiratoria
Precisan O ₂ para mantener SatO ₂ > 92 %	Disminución del nivel de conciencia
<ul style="list-style-type: none"> - PEF o FEV₁ < 50-60 % tras tratamiento⁶⁹. - PEF o FEV₁ = 50-70 % a su llegada. Aconsejable periodo de observación mínimo 12 horas. - No existe ningún parámetro funcional que defina cuándo un paciente debe ser dado de alta, aunque PEF < 75 % y variabilidad superior al 25 % se asocian con una mayor tasa de reingresos⁷⁰ 	Deterioro funcional progresivo a pesar del tratamiento
Existencia de CV previo con antecedente de intubación y ventilación, hospitalización o visita en Urgencias por asma reciente	SatO ₂ < 90 % a pesar de O ₂ suplementario PaCO ₂ > 45 mm Hg = signo de alarma de agotamiento muscular
Fracaso de tratamiento con glucocorticoides orales ambulatorio	Hipercapnia, necesidad de soporte ventilatorio o neumotórax
Imposibilidad para garantizar los cuidados necesarios en el domicilio	
Comorbilidades respiratorias (neumonía, neumotórax, neumomediastino) o no respiratorias	

UCI: Unidad Cuidados Intensivos; SatO₂, saturación de oxígeno; PEF, flujo espiratorio máximo; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CV compromiso vital; PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono.

Antes del alta debería realizarse un plan educativo mínimo que incluya comprobación de la técnica de inhalación. Así mismo, se concertará una visita con su médico habitual antes de cinco días.

Figura 4. Algoritmo sobre el destino del paciente en función de la gravedad de la crisis de asma.



9. Prevención: estrategias para evitar o reducir la frecuencia e intensidad de las crisis de asma bronquial

Se han propuesto las siguientes estrategias preventivas con el fin de reducir la necesidad de corticoterapia sistémica, las visitas hospitalarias, ingresos y desenlaces fatales de las crisis de asma.

Acciones para reforzar en el paciente y familiares:

- Conocimiento de su enfermedad:
 - > enfermedad crónica que cursa en brotes
 - > fisiopatología de la inflamación y la broncoconstricción
 - > desencadenantes generales como infecciones, ejercicio, estrés
 - > desencadenantes individuales como alérgenos
- Conocimiento de los tratamientos:
 - > diferencias entre tratamiento de rescate y de mantenimiento
 - > adiestramiento en el uso de los distintos dispositivos de inhalación y saber cuándo usarlos
 - > importancia de la adherencia
- Conocimiento de las exacerbaciones:
 - > síntomas indicativos de exacerbación
 - > tener un plan de acción escrito para el manejo de la exacerbación
 - > monitorizar síntomas de exacerbación y PEF

Acciones para reforzar en el personal sanitario:

- Educación para el conocimiento general del asma: crónico y agudo
- Planes de acción escritos para los pacientes adaptados a edad, creencias y nivel sociocultural
- Revisión periódica del plan de acción
- Entrenamiento en el manejo de las crisis
- Detección precoz de la exacerbación
- Detección precoz de pacientes con exacerbaciones de riesgo vital
- Derivación temprana a especialistas en caso de precisar estudio o de mal control

10. ¿Qué vendrá en el futuro?

En 2021 se consiguió poner en marcha el primer algoritmo automatizado para identificar a las personas con alto riesgo de sufrir una crisis asmática, basado en las historias clínicas previas.

Se realizó un análisis de bases de datos de Historias clínicas electrónicas (HCE) de atención primaria de personas con asma en Inglaterra y Escocia.

Se aplicó una regresión logística multivariable a un conjunto de datos de 61.861 personas con asma de Inglaterra y Escocia junto con validación externa para un total de 174.240 pacientes de Gales.

Las variables analizadas fueron: ≥ 1 hospitalización (conjunto de datos de desarrollo) y hospitalización relacionada con el asma, asistencia a urgencias o muerte (conjunto de datos de validación) en un periodo de 12 meses.

Los factores de riesgo de crisis relacionados con el asma fueron la hospitalización previa, la edad avanzada, el bajo peso, el tabaquismo y la eosinofilia sanguínea.

El uso de un punto de corte basado en el 7% de la población con mayor riesgo de crisis de asma, da como resultado un valor predictivo positivo del 5,7% (IC del 95% = 5,3% a 6,1%) y un valor predictivo negativo del 98,9% (IC del 95% = 98,9% a 99,0%), con una sensibilidad del 28,5% (IC del 95% = 26,7% a 30,3%) y una especificidad del 93,3% (IC del 95% = 93,2% a 93,4%); esas personas tenían un riesgo de evento del 6,0% en comparación con el 1,1% para el resto de la población. En total, sería necesario seguir a 18 personas para identificar un ingreso.

Además del uso masivo de la historia clínica digital mediante las últimas tecnologías, en un futuro muy próximo, se podrán realizar espirometrías mediante el uso exclusivo del móvil a través del micrófono y eso ayudará al mejor control de los pacientes con asma y se podrá traducir finalmente, en menor número de exacerbaciones.

11. Conclusiones: resumen y recomendaciones sobre la crisis de asma bronquial

- Comprender las causas, los factores desencadenantes y los síntomas de las crisis asmáticas es crucial para tratar esta enfermedad con eficacia.
- Al conocer mejor los ataques de asma, las personas asmáticas, sus cuidadores y los profesionales sanitarios pueden colaborar en el desarrollo de estrategias eficaces para controlar esta enfermedad crónica.
- Crisis, exacerbación, ataque, brote, episodio de asma son términos que se pueden utilizar para referirse a esta entidad en distintos ámbitos y con distintos objetivos.

- Las exacerbaciones asmáticas representan un cambio del estado habitual del paciente que es suficiente para requerir un cambio de tratamiento.
- La prevalencia de las exacerbaciones asmáticas oscila entre el 13-14%.
- Las exacerbaciones pueden ser de instauración rápida, predominantemente broncoconstrictoras, o de instauración lenta, predominantemente inflamatorias.
- El abordaje de una exacerbación asmática requiere una detección precoz, una evaluación inicial estática, instauración temprana de tratamiento y una segunda evaluación dinámica.
- El tratamiento farmacológico del asma exacerbado implicará principalmente el uso de broncodilatadores, corticoesteroides inhalados y en casos más graves oxigenoterapia y corticoterapia sistémica.
- Es indispensable valorar las posibles causas de la exacerbación y tratarlas si precisara.
- ¿ Derivación? Conclusiones...
- Todo paciente que haya sufrido una exacerbación asmática debe entender el manejo de su enfermedad y disponer de un plan de acción para futuras exacerbaciones.
- La mejor manera de manejar futuras exacerbaciones es una estrategia eficaz de prevención.

12. Bibliografía

- 1) ALCÁNTARA, M. (2016). «Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias», Universidad Internacional de Andalucía.
- 2) CANTERO, A., ÁLVAREZ-SALA, P. (2022). «Asma», en Aparicio E.M. et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. ed. 9ª, Madrid: MSD; pp. 364-75.
- 3) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2022). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

- 4) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.2 (2022). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. URL: <http://www.gemasma.com>.
- 5) NOBLE M. et al. (2021). «Predicting asthma-related crisis events using routine electronic healthcare data: a quantitative database analysis study», *The British journal of general practice*, 71 (713), PP.948–957.

CAPÍTULO 7

EMBARAZADA CON ASMA ¿SE PUEDE TRATAR?

GERARDO PÉREZ CHICA*, MANUEL ALCÁNTARA VILLAR**,
INMACULADA GARBÍN FUENTES***

**Jefe Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Jaén.*

***FEA Alergología. Hospital Universitario de Jaén.*

****FEA Oftalmología. Hospital Universitario de Jaén.*

1. Introducción

El asma es uno de los problemas médicos más importantes que afectan a la salud de la embarazada, e incluso se considera que es la enfermedad crónica más común en el embarazo, ya que la padece aproximadamente el 8% de las embarazadas (SALA, 2017). Hasta un 20% de las asmáticas embarazadas sufren exacerbaciones de la enfermedad y un 6% precisa ingreso hospitalario por agudización grave. Estas cifras empeoran en las pacientes con asma persistente grave, en las que hasta un 50% puede padecer una exacerbación. Aunque existen datos contradictorios, los últimos y más amplios estudios sugieren que el asma en el embarazo incrementa el riesgo de complicaciones durante el mismo, como bajo peso al nacer, prematuridad, preeclampsia y aumento de la mortalidad perinatal. Estas complicaciones afectan sobre todo a mujeres con asma mal controlada o con un mayor grado de severidad (NAMAZY, 2013).

Un mal control del asma materna conlleva un mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratogénicos de los fármacos empleados en el tratamiento habitual del asma, por lo que es conveniente usar estos tratamientos en una paciente embarazada tanto en situación de estabilidad como durante una exacerbación.

El asma, especialmente mal controlada o grave, puede incrementar la morbilidad tanto materna como fetal. El feto es particularmente sensible a los cambios respiratorios de la madre, a la hipoxemia materna, a la hipocapnia y la alcalosis y a la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario que suceden durante una agudización de asma.

Durante el embarazo, existen una serie de falsas creencias que están muy arraigadas, sobre todo a la hora del tratamiento. Una de ellas, si no la principal, es la corticofobia, que está especialmente presente durante el primer trimestre de gestación. Su existencia hace que las mujeres prefieran medicinas alternativas o subestimen sus síntomas para justificar no tomar medicación.

Con los datos disponibles hasta la fecha en la literatura permiten indicar que el manejo adecuado del asma durante el embarazo, sin intentar reducir o eliminar medicación (sobre todo glucocorticoides inhalados) por temor a sus efectos secundarios sobre el feto, no incrementa la mortalidad ni la morbilidad maternofetal. Afortunadamente, la mortalidad materna es muy baja y sucede solo en crisis asmáticas de riesgo vital.

El tratamiento del asma durante el embarazo sigue los mismos principios que el manejo del asma en la población general de adultos. Uno de los más grandes retos en el manejo del asma durante el embarazo es la adherencia a la medicación. Se ha visto que el 46,8% de las asmáticas embarazadas suspenden (o expresan el deseo de hacerlo) la medicación antiasmática durante el embarazo y el 48% cree que los medicamentos para el asma pueden dañarlas a ellas y a sus fetos (POWELL, 2011).

2. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad asmática en la mujer embarazada se basará en una historia clínica detallada, determinación de valores sanguíneos de IgE específica a alérgenos y la realización de pruebas funcionales respiratorias. Las pacientes con rinitis alérgica referirán estornudos en salvas, prurito nasal y rinorrea, presentando en ocasiones molestias oculares asociadas. El asma se sospecha en presencia de los síntomas típicos como sibilancias, opresión en el pecho, tos y dificultad para respirar.

Al igual que en pacientes no embarazadas, el diagnóstico de asma puede confirmarse demostrando una limitación reversible al flujo aéreo tras tratamiento

broncodilatador. La evaluación espirométrica del asma en las pacientes embarazadas es similar a la de las pacientes no embarazadas, ya que la mecánica de la vía aérea no cambia significativamente durante el embarazo.

No obstante, algunas mediciones de la función pulmonar sí que se ven afectadas por el embarazo: la capacidad residual funcional (CFR) y sus componentes VRE (volumen de reserva espiratoria) y VR (volumen residual) pueden estar disminuidos. Son varios los estudios que al medir los volúmenes pulmonares estáticos en embarazadas han demostrado una disminución de la CFR (disminución aproximada del 20-30% o de 400 a 700 ml.), del VRE (disminución del 15-20% o de 200-300 ml.) y del VR (disminución del 15-20% o de 200-400 ml.), sobre todo a partir de los 6 meses de embarazo. La broncoprovocación bronquial debe evitarse durante el embarazo (ELLEGARD, 2006; SALA, 2017).

No existen estudios que hayan demostrado que exista algún cambio en el pico flujo espiratorio ni en el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1) en el embarazo.

En cuanto al efecto del embarazo sobre el valor del óxido nítrico exhalado (FeNO), parece que no está influido por el embarazo per se, y que entre las asmáticas embarazadas el FeNO se correlaciona con el grado de control del asma. Desafortunadamente, no hay estudios prospectivos sobre la evolución del FeNO a lo largo del embarazo, por lo que el efecto real del mismo sobre este biomarcador de inflamación es desconocido (TAMÁSI,2009).

La rinitis del embarazo es un síndrome de congestión nasal e inestabilidad vasomotora limitada al período gestacional, y se define como aquella que está presente sin otros signos de infección en las vías respiratorias y sin una causa alérgica conocida, desapareciendo por completo dos semanas después del parto (ELLEGARD, 2006).

La sinusitis, la rinitis y el reflujo gastroesofágico, que son patologías que aparecen con frecuencia en el embarazo o se agravan en esa época, pueden empeorar los síntomas asmáticos y su manejo es parte del control integral del asma. La rinitis propia del embarazo aparece en el 20-30% de las embarazadas a partir del segundo trimestre y por definición mejora tras el parto, pero su existencia produce aumento de la sensación de disnea, respiración bucal o apneas del sueño, síntomas que pueden condicionar un peor control del asma cuando coexistan estas situaciones (SALA,2017).

3. Fármacos durante el embarazo para el tratamiento del asma: seguridad y utilización

El tratamiento del asma durante el embarazo tiene el mismo objetivo y se guía, en general, por los mismos escalones terapéuticos que indican las guías actuales para manejo del asma. El tratamiento ajustado a la gravedad y en las dosis más bajas posibles para conseguir el control del asma es claramente beneficioso frente a los riesgos potenciales del uso de los fármacos habituales durante el embarazo (NAEPP EXPERT PANEL REPORT, 2005).

Es responsabilidad del médico el conseguir un tratamiento óptimo para mantener el control del asma mejorando la calidad de vida de la mujer embarazada, así como conseguir una maduración fetal normal.

Los fármacos utilizados para el tratamiento del asma en general son seguros durante el embarazo. Hasta la fecha, ninguno de ellos cumple los requisitos de la categoría A de la clasificación de la FDA. Afortunadamente, la mayor parte de los fármacos empleados en el asma son de uso apropiado en la gestación, clasificándose en las categorías B o C y prefiriéndose siempre la vía inhalada a la parenteral por su menor probabilidad de traspasar la barrera placentaria. Además, se ha demostrado que las ventajas de tratar el asma durante el embarazo superan a los inconvenientes potenciales del uso de la medicación (MURPHY, 2014). En la Tabla 1 se refleja la categoría de riesgo de los fármacos usados durante el embarazo según la FDA (SALA, 2017), y en la Figura 1 se reflejan los riesgos potenciales teratogénicos en relación con los diferentes fármacos empleados en el tratamiento del asma bronquial (NAMAZY, 2023).

3.1. Glucocorticoides inhalados

Son el pilar de la terapia de control del asma durante el embarazo. Son mucho los estudios que han demostrado que no aumentan los riesgos perinatales asociados a su uso. El uso de glucocorticoides inhalados (GCI) durante el embarazo es generalmente seguro y los riesgos asociados a su subdosificación o a la falta de adherencia a su prescripción son mayores que los daños potenciales de su uso para la madre y el feto.

La budesonida ha sido el corticoide inhalado cuya seguridad ha sido más estudiada durante el embarazo, seguido del dipropionato de beclometasona, demostrando reiteradamente su seguridad. Junto a los anteriores, la fluticasona

también ha demostrado su seguridad en importantes estudios prospectivos y observacionales, y todos son recomendados por el panel de expertos en asma y embarazo, siendo el potencial riesgo de su uso durante la gestación mucho menor que el beneficio de usarlos (SALA, 2017).

3.2. β_2 – Agonistas de acción corta (SABA)

La mayoría de los estudios realizados muestran un alto perfil de seguridad de los agonistas β_2 - adrenérgicos de acción corta (SABA) durante el embarazo; siendo el salbutamol el de primera elección durante el embarazo al existir un número mayor de publicaciones que avalan su seguridad (CHAMBERS, 2006), otros agentes como terbutalina, también podrían usarse (DOMBROWSKI, 2008). El salbutamol inhalado se considera como el fármaco de primera línea para uso de rescate en las embarazadas debido a que ha sido estudiado extensamente.

3.3. β_2 – Agonistas de larga duración (LABA)

Respecto al empleo de agonistas β_2 - adrenérgicos de larga duración (LABA), aunque la experiencia clínica con ellos es menor, tienen características farmacológicas y toxicológicas similares a los de acción corta, considerando, por tanto, un perfil de seguridad similar. Es importante recordar su uso en combinación con GCI y nunca en monoterapia.

No existe un LABA de elección para el embarazo, ya que un estudio no encontró diferencias en las complicaciones perinatales entre el salmeterol y el formoterol, aunque no se examinado específicamente en los estudios realizados las alteraciones congénitas que pudiesen producir. Así, el objetivo del manejo del asma en el embarazo es minimizar el uso de SABA, usando GCI y, si es necesario, se debe agregar un LABA para asegurar el control del asma y prevenir las exacerbaciones, siendo esta una situación en la que se sabe que se asocian con un mayor riesgo de alteraciones congénitas. Aunque estudios en animales sugieren un bajo riesgo de alteraciones congénitas con el uso de los ultra-LABA (indacaterol y vilanterol), no existiendo datos en humanos, por lo que estos agentes no se utilizan de primera línea en el embarazo, a menos que se requiera el uso de un régimen combinado con GCI de dosis fijas una vez al día para asegurar la adherencia (ELTONSY, 2015).

3.4. Anticolinérgicos

Hoy en día, el bromuro de ipratropio se considera seguro en el embarazo. Está indicado en exacerbaciones asmáticas asociado a salbutamol y en aquellos pacientes que no hayan presentado mejoría clínica con agonistas β_2 - adrenérgicos de larga duración (LABA) (LIN, 1998).

3.5. Terapia combinada

El tratamiento del asma en adolescentes y adultos se basa en un enfoque gradual: cuando el asma no puede controlarse sólo con dosis bajas de GCI, las directrices sugieren añadir un β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) en un inhalador de dosis fija o aumentar la dosis de GCI hasta el rango medio (GINA,2022).

Las embarazadas fueron excluidas de los ensayos clínicos que evaluaron la seguridad de la combinación formoterol/GCI como terapia de mantenimiento y de rescate, limitando los conocimientos de seguridad en el embarazo. Un estudio retrospectivo mostró que el uso de la combinación LABA/GCI tiene riesgos similares de alteraciones congénitas comparado con dosis altas de GCI solos durante el primer trimestre en el asma moderada a severa. Estos resultados sugieren que la combinación LABA/GCI es segura en el embarazo, sin aumentar los riesgos de anomalías congénitas, por lo que las embarazadas deberían continuar su uso si ya lo estaban utilizando previamente (ELTONSY, 2015).

3.6. Corticoides orales

Su uso durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de paladar hendido en recién nacidos y con un aumento en la incidencia de preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer (SALA, 2017). En un metaanálisis de casos y controles, la exposición de la embarazada a corticoides orales se relacionó con el aumento del riesgo de aparición de labio leporino, con o sin paladar hendido, en el recién nacido (BAY BJØRN, 2014).

En estudios posteriores no se encontró evidencia de ninguna asociación entre el uso de los corticosteroides en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos (NAMAZY, 2013). Las recomendaciones actuales avalan, no obstante, su uso en los episodios de exacerbación

asmática grave durante el embarazo, siendo el beneficio de los corticoides orales en la prevención de las exacerbaciones en el asma severa superior a los riesgos potenciales de alteraciones congénitas asociadas con su uso.

3.7. Cromoglicato disódico

Es un estabilizador de la membrana mastocitaria, pero no constituye un tratamiento de primera línea en el asma. Puede ser una alternativa a los GCI en asma leve persistente que no respondan a otra medicación de mayor seguridad.

3.8. Teofilinas

El tratamiento con dosis bajas de teofilina (concentración sérica de 5-12 mcg/ml.) durante toda la gestación en embarazadas con asma persistente, no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas o con la presencia de complicaciones perinatales, por lo que se consideran fármacos seguros durante el embarazo. No obstante, especialmente en el tercer trimestre, se produce un descenso de aclaramiento de estas sustancias, siendo necesaria una estricta monitorización de sus niveles plasmáticos.

El principal problema con esta medicación en mujeres embarazadas son los efectos secundarios digestivos y posibles interacciones entre medicamentos que pueden dar lugar a una toxicidad.

La teofilina no se recomienda en la actualidad como terapia de primera línea para el asma, recomendándose solo como terapia agregada alternativa para el asma moderada a severa (NAMAZY, 2023).

3.9. Antileucotrienos

Existen pocos datos concluyentes acerca la utilización de montelukast y zafirlukast durante el embarazo. Aunque los estudios existentes sobre el uso de estos medicamentos en las mujeres embarazadas son limitados, montelukast es la terapia inhibidora de leucotrienos de primera línea empleada durante el embarazo, ya que es el que se ha estudiado más extensamente.

El zileutón es un inhibidor de la síntesis de leucotrienos que no está recomendado durante el embarazo debido a alteraciones fetales observadas en estudios animales, aunque no hay datos sobre su seguridad en humanos (NAMAZY, 2023).

Basándonos en la experiencia actual, montelukast debería usarse cuando fuese necesario para conseguir el control del asma (SALA, 2017).

3.10. Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE que disminuye de forma significativa el número de crisis asmáticas y la necesidad de utilización de corticoides en pacientes con asma grave. Presenta categoría B, no observándose efectos teratogénicos con su uso en animales. Podría considerarse su uso, en casos muy seleccionados de embarazadas asmáticas (NAMAZY, 2015).

3.11. Otras terapias biológicas (NAMAZY, 2023)

Los estudios animales con mepolizumab, reslizumab y benralizumab no han encontrado efectos teratogénicos. La seguridad y eficacia de todos los agentes anti-IL-5 en las mujeres embarazadas no se conoce debido a que el embarazo ha sido un criterio de exclusión en los ensayos clínicos.

Los estudios realizados en animales con dupilumab hasta con 10 veces la dosis máxima permitida en humanos no han encontrado daño fetal. Como las embarazadas han sido excluidas de los diferentes ensayos clínicos realizados, no se conoce la eficacia y la seguridad del dupilumab en las mujeres embarazadas. La Agencia Europea del Medicamento completó una revisión en 2017 del uso del dupilumab en el embarazo, reportando que el riesgo asociado a su uso sobre las alteraciones congénitas no pudo ser determinado, y se concluía que dicho fármaco solo debería usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales superan los potenciales riesgos fetales.

En cuanto al tezepelumab, es un anticuerpo monoclonal anti-TSLP, y en sus estudios también las embarazadas han sido excluidas de los mismos, por lo que no existen datos de seguridad.

Dada la falta de datos en humanos para los biológicos anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13 y anti TSLP con respecto a los riesgos de eventos teratogénicos, los médicos que prescriben estos medicamentos a mujeres en edad reproductiva o a

embarazadas, deberían informarles a las pacientes sobre los potenciales riesgos de su uso durante el embarazo.

3.12. Inmunoterapia

Al igual que en la rinitis alérgica, se recomienda la continuación de la misma en embarazadas asmáticas en las que dicho tratamiento esté resultando clínicamente eficaz, pero nunca debería iniciarla durante el embarazo por el riesgo de reacciones sistémicas (ALCANTARA, 2016).

4. Seguimiento y cuidados del asma en el embarazo

Es importante establecer desde el inicio un manejo individualizado y multidisciplinar del embarazo, utilizando herramientas lo más objetivas posible para ayudarnos a alcanzar y mantener el control de la enfermedad con la mínima medicación necesaria.

Durante el embarazo, se puede mejorar el control del asma y prevenir las exacerbaciones mediante el uso de la medición del FENO, cuestionarios como el Test de Control del Asma (ACT), el Cuestionario de Control del Asma (ACQ), o la teleasistencia (GEMA 5.2, 2022).

La valoración de la gestante asmática debe hacerse de forma periódica, al menos una vez por trimestre, y que las pacientes deben remitirse a un especialista para poder hacer una evaluación más completa tanto de la gravedad del asma como de las medidas objetivas para ajustar el tratamiento de la enfermedad y de sus posibles comorbilidades. Es muy importante además conseguir que la paciente abandone el tabaquismo y evite la obesidad. La adherencia al tratamiento inhalado se puede evaluar usando cuestionarios como el TAI (test de adherencia a inhaladores), y deben reforzarse todas las medidas educativas en cada visita, eliminando las barreras que impidan una buena adherencia, como son los habituales temores y creencias erróneas acerca del uso de los fármacos en este periodo, así como instruir a la paciente en el manejo adecuado de su sistema de inhalación (SALA,2017).

En el asma mal controlada, las pacientes deben ser revisadas incluso cada 1 o 2 semanas hasta alcanzar el control de su asma (ALCANTARA, 2016).

Se ha observado que las gestantes con un $FEV_1 < 80\%$ tienen un riesgo mayor de morbilidad asmática y de complicaciones durante el embarazo. La determinación domiciliaria del pico flujo espiratorio puede ser una valiosa herramienta en los casos de asma moderada o grave.

Dado que el asma se asocia a un retraso en el crecimiento uterino, así como a parto pretérmino, los obstetras deben estar siempre implicados en el cuidado de las gestantes embarazadas y obtener información durante las visitas prenatales (ALCANTARA, 2016).

5. Rinitis alérgica y embarazo

El tratamiento de la rinitis alérgica (RA) en la paciente embarazada se ve obstaculizado por el temor a utilizar medicamentos que podrían provocar problemas en el desarrollo del feto. En general, la medicación en RA en la embarazada siempre deberá ser administrada cuando los beneficios superen claramente a los riesgos. Para una correcta prescripción de los medicamentos que solemos utilizar en pacientes alérgicos, debemos basarnos en la clasificación que la FDA ha realizado al respecto.

El tratamiento se debe de ajustar según la duración y severidad de los síntomas que sufra la paciente, teniendo en cuenta las recomendaciones de los fármacos que pueden ser usados durante el embarazo. El tratamiento sintomático de la rinitis puede usarse independientemente de si la rinitis es de causa alérgica o no (ALCANTARA, 2016).

En la Tabla 2 se refleja la seguridad de los medicamentos más comúnmente usados para el tratamiento de la rinitis durante el embarazo.

6. Conclusiones

En las mujeres embarazadas, los cambios estructurales físicos, el efecto hormonal directo y los cambios de la función inmunitaria intervienen en el control del asma; empeorando este en un tercio de las pacientes asmáticas embarazadas. Para minimizar los riesgos perinatales maternos y fetales, es necesario incluir en el plan de control del asma, evaluando el estado de la paciente mediante la identificación precoz del asma de nueva aparición en el embarazo, la monitorización de los

cambios en los síntomas del asma, y la actividad fetal. Es importante la educación para mejorar el cumplimiento terapéutico de las pacientes, evitar los desencadenantes, tratar activamente las complicaciones y utilizar el tratamiento farmacológico de forma escalonada. La evidencia científica existente apoya el hecho de que un tratamiento inadecuado tiene un mayor impacto en la madre gestante y en el feto que los posibles efectos secundarios de los fármacos.

Se requieren estudios randomizados y controlados de alta calidad que fortalezcan la evidencia e informen a las futuras guías sobre el manejo del asma durante el embarazo; especialmente son urgentes los estudios de seguridad en cuanto al uso de las nuevas terapias biológicas que se podrían emplear en el asma grave durante el embarazo.

7. Bibliografía

- 1) ALCANTARA, M. (2016). «Objetivos, fármacos disponibles y seguimiento de la rinitis y asma alérgicas durante el embarazo» en M. Alcántara (coordinador), Nuevas fronteras en las enfermedades alérgicas respiratorias, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 241-262.
- 2) BAY BJØRN, AM. (2014). «Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther.* 21, pp. 73–80.
- 3) CHAMBERS, C. (2006), «Safety of asthma and allergy medications in pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 13-28.
- 4) DOMBROWSKI, M. P. (2008). «Asthma in pregnancy», *ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, Obstetrics and gynecology* 111, pp. 457-464.
- 5) ELLEGARD, EK. (2006). «Pregnancy rhinitis», *Immunol Allergy Clin North Am.* 26, pp. 119–35.
- 6) ELTONSY, S. (2015). «Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting b2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 135(1), pp.123–30. e122.
- 7) GRINDHEIM, G. (2012). «Changes in pulmonary function during pregnancy: A longitudinal cohort study». *BJOG* 119, pp. 94–101.

- 8) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2022). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
- 9) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.2 (2022). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. URL: <http://www.gemasma.com>.
- 10) LIN, R.Y. (1998). «Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial», *Annals of emergency medicine* 31.2, pp. 208-213.
- 11) MURPHY V.E. (2014). «Asthma in pregnancy: a hit for two», *Eur Respir Rev* 23(131), pp. 64-8.
- 12) NAMAZY, JA. (2013). «Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes», *Eur Respir J*. 14, pp.1082–90.
- 13) NAMAZY, J. (2015). «The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy», *J Allergy Clin Immunol*.135, pp. 407–12.
- 14) NAMAZY, J.A. (2023). «Chronic management of asthma during pregnancy», *Immunol Allergy Clin N Am*. 43, pp.169–185.
- 15) NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE; NATIONAL ASTHMA EDUCATION AND PREVENTION PROGRAM ASTHMA AND PREGNANCY WORKING GROUP. NAEPP EXPERT PANEL REPORT. (2005). «Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment», *J Allergy Clin Immunol*. 115, pp. 34–46.
- 16) PARK-WYLLIE, L. (2000). «Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies», *Teratology* 62, pp.385-92.
- 17) POWELL, H. (2011). «Psychosocial outcomes are related to asthma control and quality of life in pregnant women with asthma», *J Asthma* 48(10), pp. 1032–40.
- 18) SALA, A. (2017). «Asma en el embarazo», *Rev Asma* 2(3), pp.167-174.
- 19) TAMÁSI, L. (2009). « Exhaled nitric oxide in pregnant healthy and asthmatic women», *J Asthma* 46, p.786.

Tabla1. Categoría de riesgo de los fármacos usados durante el embarazo según la *Food and Drug Administration* (FDA). Fuente: SALA, A. (2017).

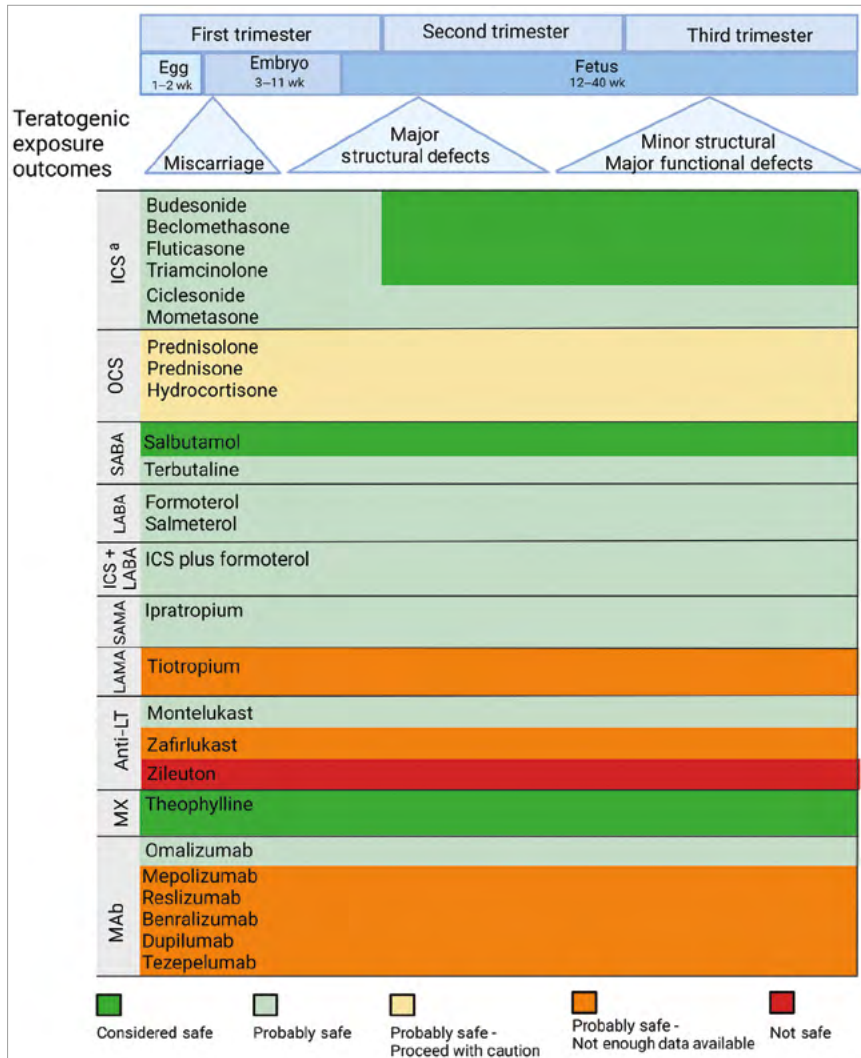
Medicación	Categoría FDA
CORTICOIDES INHALADOS	
- Beclometasona	C
- Budesonida	B
- Ciclesonida	C
- Fluticasona	C
- Mometasona	C
BROMURO DE IPRATROPIO LABA	B
- Formoterol	C
- Salmeterol	C
ANTILEUCOTRIENOS	
- Montelukast	B
- Zafirlukast	B
OMALIZUMAB	B
CORTICOIDES SISTÉMICOS	
- Dexametasona	C
- Hidrocortisona	C
- Metilprednisolona	C
- Prednisona	C
SABA	
- Salbutamol	C
- Terbutalina	C
- Albuterol	C
- Metaproterenol	C
Categoría B: No existen evidencias de riesgo en humanos. Los estudios en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos diferentes a una disminución en la fertilidad.	
Categoría C: Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría solo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.	

Tabla 2. Seguridad de los medicamentos comúnmente usados para el tratamiento de la rinitis durante el embarazo. Fuente: ALCANTARA, M. (2016).

Clase de medicamento	Clasificación FDA	Efecto adverso en el embarazo
Antihistamínicos orales	<i>Azelastina/C</i>	<i>No hay datos en humanos, estudios en animales muestran aumento de teratogenicidad, anomalías esqueléticas, y muerte fetal a dosis altas.</i>
	<i>Cetirizina/B Clorfeniramina Dexclorfeniramina/B</i>	<i>No se ha demostrado aumento de malformaciones congénitas.</i>
	<i>Fexofenadina/C</i>	<i>Este metabolito activo de la terfenadina se ha asociado con aumento de peso relacionado con la dosis en estudios con animales.</i>
	<i>Difenhidramina Hidroxicina</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas; riesgo de síndrome de abstinencia.</i>
	<i>Loratadina/B</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento.</i>
Descongestionantes	<i>Oximeytazolina</i>	<i>No hay aumento de las malformaciones congénitas; posible insuficiencia uteroplacentaria con dosis altas.</i>
	<i>Fenilefrina</i>	<i>Asociada a malformaciones oculares, auditivas, pie varo/equinovaro.</i>
	<i>Fenilpropanamina</i>	<i>Aumento de las malformaciones congénitas. Asociación a gastrosquisis fetal en un estudio de casos y controles.</i>
	<i>Pseudoefedrina</i>	<i>Asociación con gastrosquisis, microsomnia hemifacial y atresia del intestino delgado en algunos estudios de casos y controles.</i>
Antihistamínicos intranasales	<i>Azelastina</i>	<i>No hay estudios controlados.</i>
	<i>Olopatadina</i>	<i>No hay estudios suficientes. Estudios en animales no presentan riesgo de teratogenicidad.</i>
Corticoides intranasales	<i>Budesonide/B Fluticasone/C. Triamcinolone/C Mometasone/C</i>	<i>Datos sustanciales tranquilizadores para el uso de Corticoides inhalados. Riesgo de aumento de malformaciones con dosis altas. La mayoría de los estudios son realizados con budesonida.</i>

Figura 1. Riesgo de efectos teratogénicos en el tratamiento del asma.

Fuente: (NAMAZY, J.A. 2023).



LAMA, antagonista muscarínico de acción prolongada; LABA, agonista adrenérgico de acción prolongada; LT, leucotrieno; mAb, anticuerpo monoclonal; MX, metilxantina; SAMA, antagonista muscarínico de acción corta; ICS, glucocorticoide inhalado; SABA, agonista adrenérgico de acción corta.

CAPÍTULO 8

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA?

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR

FEA Alergología. Hospital Universitario de Jaén.

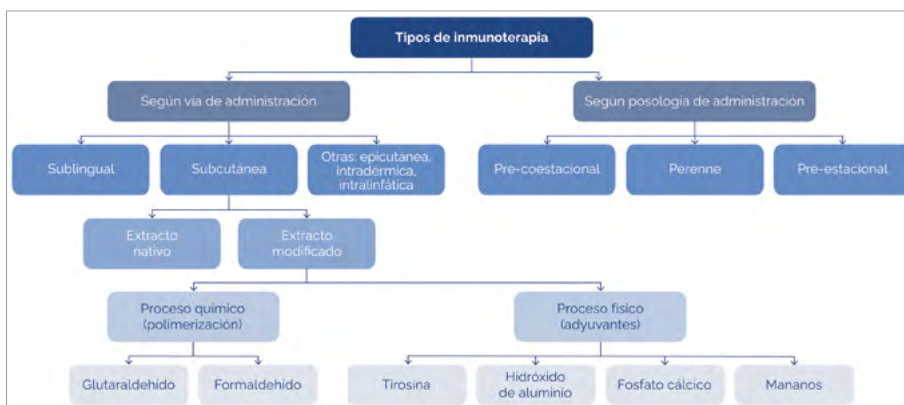
1. Introducción

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es un tratamiento que se utiliza para reducir la respuesta alérgica en personas que sufren de alergia. Consiste en la administración repetida, del alérgeno responsable de la respuesta clínica alérgica en el paciente (por ejemplo, polen, ácaros del polvo o caspa de mascotas) durante un período de tiempo prolongado, generalmente de tres a cinco años, con el objetivo de aliviar los síntomas a largo plazo y mejorar su calidad de vida.

En la actualidad disponemos de tratamientos muy eficaces para control de los síntomas y la inflamación de base en el asma, sin embargo la ITA es el único tratamiento que es capaz de modificar la respuesta inmunitaria subyacente proporcionando, en última instancia, beneficios clínicos a largo plazo, como la prevención tanto de la aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas como de la progresión de la enfermedad. De hecho, 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. Todo esto hace que la ITA sea considerada como el único tratamiento de las enfermedades alérgicas capaz de modificar el curso natural de la enfermedad. (BOUSQUET, J. 1998)

La ITA fue introducida en la práctica clínica hace más de un siglo por Leonard Noon, que observó y posteriormente publicó en la revista Lancet, que la inoculación de extracto de polen de gramíneas, en pacientes afectos de Fiebre del Heno, conseguía prevenir los síntomas de dicha enfermedad. Desde entonces ha ido evolucionando en varios aspectos: contenido alergénico, vehículo, adyuvante, vía de administración etc. En conjunto, estos cambios han conducido a una mejora notable tanto en la eficacia como en el perfil de seguridad del tratamiento. En la práctica clínica, las vías de administración convencionales son actualmente la inmunoterapia subcutánea (SCIT) y la inmunoterapia sublingual (SLIT). Se están investigando otras vías, como la epicutánea y la intralinfática. (Figura 1)

Figura 1. Tipos de inmunoterapia. Fuente Manual CAJMIR.
 Disponible online <https://manualcajmir.com/home/init>



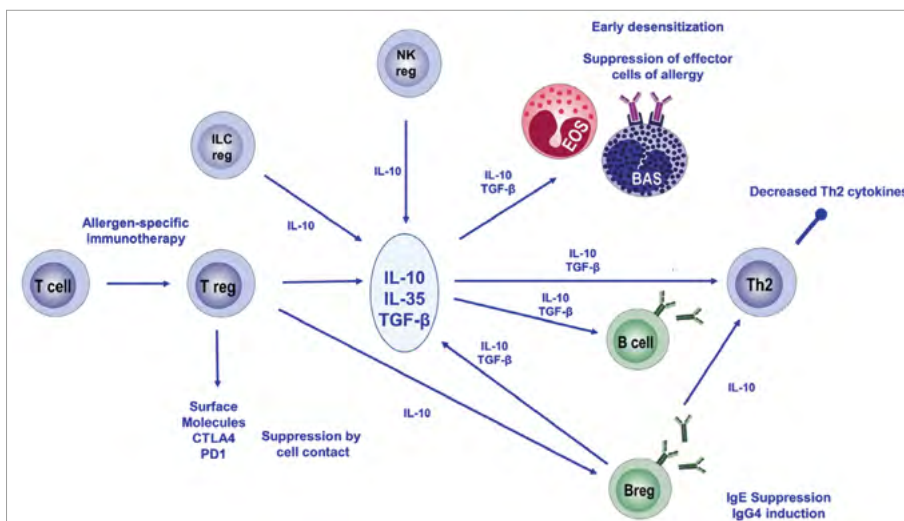
Hoy en día con la literatura médica disponible resulta incuestionable la eficacia de la ITA en el alivio de los síntomas y el control de la enfermedad alérgica respiratoria, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). Los resultados de diversos estudios parecen adjudicarle también un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades.

El tratamiento con ITA debe ser supervisado por el alergólogo y se debe llevar a cabo en un entorno seguro y controlado debido al riesgo de reacciones alérgicas graves.

2. Cambios en la respuesta inmunológica tras la inmunoterapia

La ITA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos (Figura 2), que requieren la interacción tanto de la respuesta inmunitaria innata como de la adaptativa y cuyo objetivo principal es restaurar la tolerancia inmunitaria a los alérgenos. En la tolerancia inmunitaria, se producen cambios en las respuestas de las células T y B de memoria específicas de alérgenos, una disminución de la IgE y un aumento de la producción de IgG4 por parte de las células B, así como una regulación a la baja de los umbrales de activación de mastocitos y basófilos. (ALVARO-LOZANO, M. 2020).

Figura 2. Inmunorregulación de las respuestas inmunitarias alérgicas como consecuencia de la ITA.



La ITA produce cambios inmunológicos, tanto en las células T y B que se traducen en una clara y pronta disminución de la reactividad al alérgeno; a nivel cutáneo, observándose una disminución en el crecimiento de pápula en los test cutáneos con ácaros; así mismo el cambio se aprecia en mucosas, con una menor respuesta en el test de provocación nasal con ácaros. (LACK, G. 1997)

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

La administración de altas dosis de alérgeno, ya sea por inyección o por vía sublingual durante la inmunoterapia, provoca la inducción de células dendríticas (CD), que conduce a una diferenciación por parte de las Células T nativas, hacia Células T reguladoras (CTreg), fundamentales para inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box proteín 3) en su membrana. Pero hoy día se ha demostrado que las propias CD en la ITA, producen las mencionadas moléculas FOXP3, que desarrollan su efecto inhibitorio sobre la señal de transcripción STAT6 de membrana, que facilitaría 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 en ratones sensibilizados con ovalbumina. (DURHAM, S. R. 2010, LIU, X. -Y. 2017, HOFFMANN, H. J. 2017)

La ITA también disminuye la producción de ciertas citoquinas que se hayan elevadas por el aumento de linfocitos TH2 (IL-25, IL-31, IL-33 y en especial como la Lipoproteína del estroma tiroideo, que está altamente implicada en el llamado “remodelado” de la vía aérea, de nefastas consecuencia a medio y largo plazo. (JUTEL, M. 2015)

Otro mecanismo de acción demostrado en la ITA, es la inducción de apoptosis en los linfocitos TH2, lo que junto con los mecanismos vistos anteriormente, contribuye a inducir tolerancia inmunológica al alérgeno. (GUERRA, F. 2001)

Desde el punto de vista cronológico, la ITA tiene efectos desensibilizantes rápidos en los mastocitos y basófilos, lográndose cierta protección de las respuestas anafilácticas en días o semanas. Con el paso de las semanas se produce la inducción de células T reguladoras que expresan IL-10 y TGF- β . Aproximadamente 2 meses después del comienzo del tratamiento hay un aumento de la IgE específica con un incremento posterior de la IgG específica, particularmente de la IgG4, lo cual precede a la disminución de la IgE específica, que es evidente solo tras 3 a 4 años de tratamiento. Estudios hechos con biopsias de seguimiento varios años después del comienzo de la inmunoterapia han demostrado disminución de la infiltración celular.

3. Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia en el asma

Las indicaciones para la ITA en el asma alérgica incluyen el control subóptimo con medicamentos, el efecto adverso de los medicamentos y/o las medidas de

Figura 3. Cambios cronológicos en el sistema inmune asociados al uso de la ITA (ZULUAGA, L. S. D. 2015).



control ambiental; el deseo del paciente de evitar la farmacoterapia a largo plazo; y la presencia de afecciones alérgicas comórbidas.

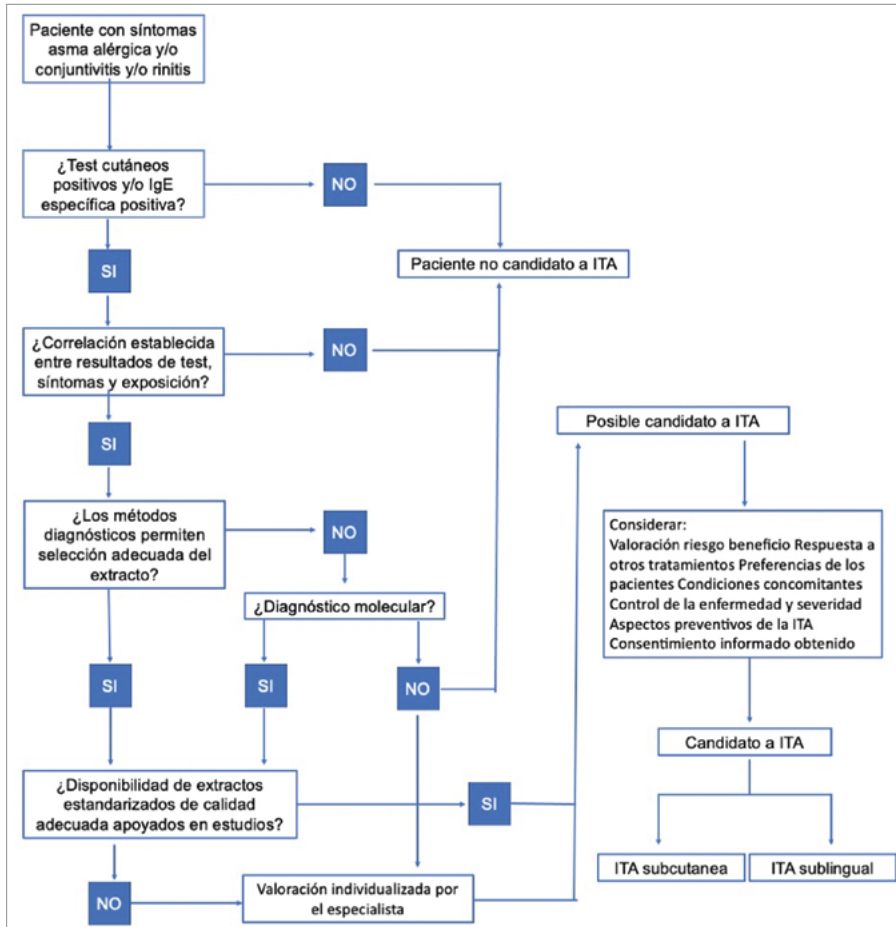
En todos los casos habrá que valorar el beneficio de la ITA frente al riesgo relativo asociado para cada paciente y siempre y cuando demostremos una sensibilización clínicamente relevante, para lo que se requiere una buena historia clínica y la demostración de la IgE específica a un alérgeno por pruebas intraepidérmicas (prick test) o por técnicas de laboratorio. (Figura 4)

Un problema importante en el diagnóstico etiológico correcto es la elevada frecuencia de polisensibilización. En este sentido, el diagnóstico molecular (DM), desempeña un papel fundamental, ya que permite identificar el perfil de sensibilización en los pacientes con polisensibilizaciones debidas a fenómenos de reactividad cruzada, mediante el uso de marcadores como son los alérgenos mayoritarios y/o los panalérgenos, para conocer si la sensibilización de un paciente a varias fuentes alérgicas es debida a una polisensibilización real, a fenómenos de reactividad cruzada, o a ambos.

Aunque las indicaciones clínicas para la ITA son específicas y aceptadas de manera amplia, las contraindicaciones para la ITA difieren entre las guías clínicas.

Las contraindicaciones clínicas (CIC) pueden ser “absolutas” o “relativas”, de acuerdo si una condición/enfermedad hace al uso particular de la ITA no recomendable de forma absoluta o potencial (relativa). Tratar un paciente con contraindicaciones relativas se justifica, si el beneficio esperado supera cualquier riesgo de empeorar la condición. Además, no está bien establecido si las mismas CIC aplican a la inmunoterapia sublingual y la inmunoterapia subcutánea.

Figura 4: Algoritmo para la selección del paciente candidato a inmunoterapia.
Adaptado del algoritmo propuesto por el grupo QUASAR 17.



El último posicionamiento de la EAACI (PITSIOS C. 2015) nos propone que la decisión final sobre la administración de ITA en pacientes con enfermedades concomitantes debe basarse en la evaluación individual de la condición médica y del riesgo beneficio para cada paciente. En este posicionamiento, se consideran como contraindicaciones absolutas: asma no controlada, neoplasia maligna activa, SIDA y edad menor a 2 años, así como el embarazo en el caso de

iniciación de la ITA. Como contraindicaciones relativas: asma parcialmente controlada, uso de betabloqueantes e inhibidores de la ECA, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH, inmunodeficiencias, los trastornos mentales y el uso de fármacos inmunosupresores (Tabla I).

Tabla 1. Contraindicaciones clínicas de la IT con alérgenos en asma.
Adaptado de Posicionamiento de la EAACI (PITSIOS C, 2015).

Asma	El asma no controlada es una CI* absoluta (aunque, posiblemente, temporal) para la IT con aeroalérgenos (ITA) El asma parcialmente controlada es una CI relativa para la IT Grado de recomendación: A para ITSC, D para ITSL.
Enfermedades autoinmunes (EA)	Las EA en remisión es una CI relativa para ITA Formas activas de EA son CI absolutas Grado de recomendación D
Neoplasias malignas	Son consideradas CI absolutas Grado de recomendación D
Beta-bloqueantes	CI relativa para ITA Cuando sea posible, deben ser sustituidos por una alternativa en pacientes con ITA; si no fuera posible se valorará individualmente basándose en el cociente riesgo/beneficio Grado de recomendación C
Inhibidores de la IECA	No es CI para ITA Grado de recomendación C
Inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO)	Se debe tener especial precaución en el uso de adrenalina en pacientes en tratamiento con IMAO Grado de recomendación D
Enfermedad cardiovascular	La enfermedad cardiovascular por sí sola no es CI para la IT con veneno de himenópteros, pero es una CI relativa para la ITA Deben evaluarse cuidadosa y preferiblemente con el cardiólogo antes del inicio de la IT: el estado de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento y el riesgo de anafilaxia (con necesidad de adrenalina para el tratamiento) Grado de recomendación D
Niños menores de 5 años	La AIT no es una opción de tratamiento para niños de 0-2 años, considerándose una CI absoluta En los niños de 2 a 5 años es una CI relativa la ITA, considerándose como opción terapéutica solo en casos seleccionados Grado de recomendación C
Embarazo	CI absoluta de iniciar la IT durante el embarazo Se recomienda continuar la ITA si estaba en mantenimiento, era bien tolerada y resultaba eficaz, pero con precaución Grado de recomendación D
Inmunodeficiencias adquiridas	La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una CI relativa y debe ser evaluada de manera individual Grado de recomendación D El sida se considera una CI absoluta Grado de recomendación: no definido
Otras enfermedades crónicas	La ITA puede prescribirse dependiendo de las condiciones individuales del paciente, considerando estas entidades como CI relativas Grado de recomendación: no definido

CI*: Contraindicación

4. Eficacia de la inmunoterapia en el asma

Una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis sobre ITA controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las últimas décadas, no dejan lugar a la duda, acerca de la eficacia de la ITA en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). (DURHAM, S. R. 2010)

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la ITA 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, así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes. (ABRAMSON M.J. 1995.)

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 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. (ABRAMSON, M. J. 2010)

La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alérgicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alérgicos modificados (alergoides, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad pero no así la alergenidad) 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 o uso de medicación (AMEAL, A. 2005)

Una reciente revisión sistemática para evaluar la efectividad, la rentabilidad y la seguridad de la ITA en el asma alérgica, en la que se incluyeron 98 estudios que cumplían criterios de inclusión, concluye que la ITA puede lograr reducciones sustanciales en las puntuaciones a corto plazo de los síntomas y la medicación en el asma alérgica. Sin embargo, se asocia con un aumento moderado del riesgo de efectos adversos sistémicos y locales, aunque relativamente infrecuentes. (DHAMI, S. 2017)

Un aspecto importante es la reducción en la medicación necesaria para el control de la enfermedad en los niños asmáticos tratados con ITA, ya que estos pueden disminuir significativamente la cantidad de esteroides inhalados, medicación en estas fases tempranas de crecimiento, que tiene acción negativa, como se sabe. (ZIELEN, S. 2010)

La ITA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica. (CALDERÓN, M. A. 2012)

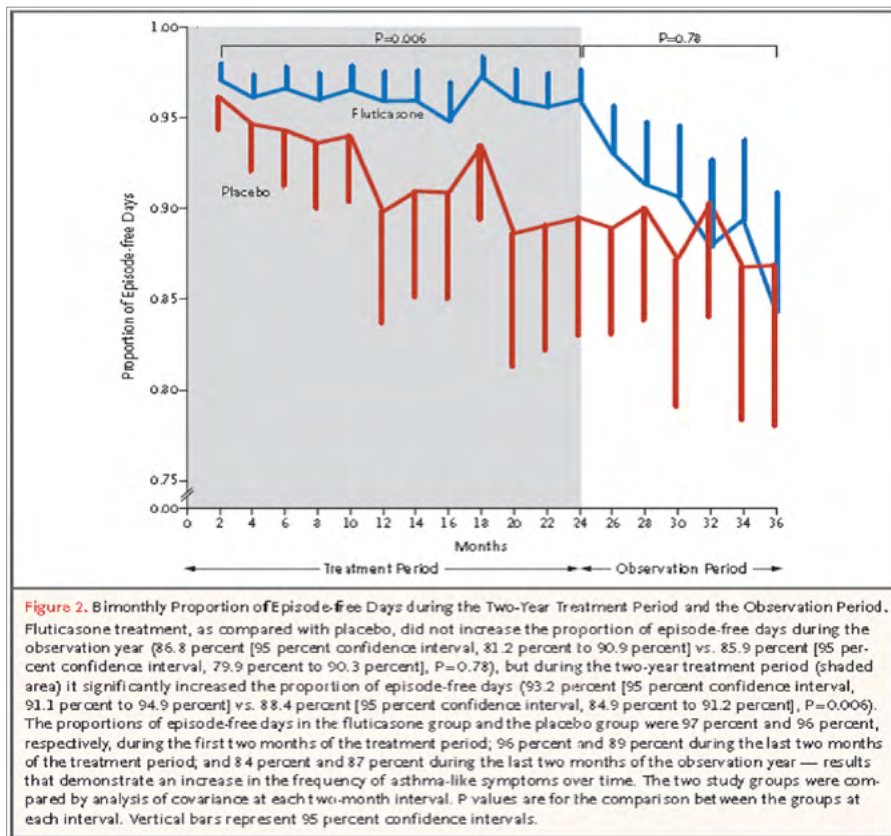
Un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo domestico en tabletas, en pacientes con asma a los que se inició una reducción del tratamiento con esteroides inhalados, demuestra una significativa disminución de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones graves o moderadas, en los pacientes del grupo de tratamiento activo en comparación con placebo. (VIRCHOW, J. C. 2016) La publicación de este estudio motivó que la GINA (Global Initiative for Asthma), incluyera y recomendara, por primera vez, la utilización de ITA en el asma moderada y leve, en su actualización de 2017.

En un estudio sobre el efecto de la ITA en el cual se siguieron 688 niños asmáticos durante un período de 20 años se demostró que tres de cada cuatro niños no tuvieron asma durante la vida adulta. (RACKEMANN, F. M. 1958) Al contrario que la ITA, el tratamiento con corticoides inhalados, no modifica la evolución del asma; y aunque contribuyen notablemente al control del asma mientras los utiliza el paciente, este efecto desaparece tras dejar el corticoide; lo que se demuestra en un estudio de seguimiento de 285 niños asmáticos durante dos años, en los que la notable mejoría alcanzada por el grupo tratado con fluticasona respecto al grupo control, desaparece tras dejar el corticoide, asemejandose al grupo tratado con placebo (Figura 5). (GUILBERT, T. W. 2006)

Entre los beneficios clínicos que se esperan con la ITA, además del alivio de los síntomas y la reducción del uso de medicamentos, está la prevención de nuevas sensibilizaciones y evitar la progresión de la enfermedad a formas más graves (PURELLO-D'AMBROSIO, F. 2001). En el estudio PAT (Preventive Allergy Treatment) se demostró que la ITA en niños menores de 6 años con rinitis disminuía significativamente el riesgo de desarrollar posteriormente asma en comparación con los niños tratados solo con tratamiento sintomático (JACOBSEN, L. 2007). Un reciente metaanálisis apoya un posible efecto preventivo de la ITA en la aparición del asma y sugieren un efecto potenciado cuando se administra en

niños, monosensibilizados y durante al menos 3 años, independientemente del tipo de alérgeno. (FARRAIA, M. 2022)

Figura 5. 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.



5. Seguridad de la inmunoterapia en el asma. (MORENO, C. et al, 2012)

La ITA ha demostrado ser segura, aunque no esta exenta de reacciones adversas. En general, se considera que la ITA administrada por vía sublingual (SLIT)

es más segura que la ITA administrada por vía subcutánea (SCIT). En la actualidad la SCIT es mucho mejor que hace décadas, disponiendo de extracto mejores, como los polimerizados o alergóides, que conservando su inmunogenicidad, han perdido una buena parte de su alergenicidad, con una reducción muy importante de efectos adversos.

Clásicamente las reacciones adversas por ITA se dividen en locales y sistémicas.

5.1 Reacciones locales

Las reacciones locales (RL) son fácilmente identificables en el caso de la SCIT como lesiones inflamatorias (eritema, edema, prurito, dolor, calor) en el lugar de la inyección, y son muy frecuentes, con una incidencia que oscila entre el 26-82% de los pacientes y el 0,7-4% de las dosis. Las reacciones locales carecen de relevancia clínica más allá de las molestias que producen al paciente, y se sabe sobradamente que no suponen un riesgo para la aparición de reacciones sistémicas

En el caso de la ITSL se reconocen como RL los fenómenos ocurridos en la mucosa orofaríngea (edema, enantema, prurito). En algunos casos, las RL por ITSL han sido graves y/o suficientemente molestas para causar la interrupción del tratamiento.

5.2. Reacciones sistémicas

Las reacciones sistémicas (RS) por SCIT afectan al 5-7% de los pacientes (0,06-1,01% de las dosis), siendo notablemente inferior con ITSL (1,4/100.000 dosis).

La mayoría de las RS ocurren en los primeros 30 minutos de su administración y en la fase de inicio.

El asma no controlada ha sido identificada como un factor de riesgo importante de reacciones adversas graves o incluso mortales. (EPSTEIN, T. G. 2016)

En general, se considera que la SLIT es más segura que la SCIT: no se han notificado víctimas mortales y los episodios de anafilaxia con la SLIT son poco frecuentes.

Se han notificado casos de esofagitis eosinofílica (EoE) como complicación de la SLIT para alergias respiratorias en adultos. En una revisión reciente en la que se evaluaron cuatro casos notificados, se descubrió que los pacientes con alergias respiratorias desarrollaron EoE después de la SLIT, y en todos los casos los

síntomas de la EoE se resolvieron tras el cese de la SLIT. (BABAIE, D. 2017). Recientemente, un artículo de seguimiento afirmó la correlación entre la SLIT con aeroalérgenos y la EoE (ROKOSZ, M. 2017)

6. Conclusiones

El curso natural del asma alérgica perenne o estacional, es hacia la cronicidad, salvo que el alérgeno causante fuese erradicado, algo en la mayoría de los casos, no es factible. Esta cronicidad conduce a un progresivo deterioro de la función pulmonar y una notable pérdida de la calidad de vida de los pacientes, así como a un considerable incremento en los costos sanitarios tanto directos como Indirectos.

Los datos encontrados en la bibliografía revisada sobre el papel de la inmunoterapia en el asma, podemos resumirlos diciendo, que la inmunoterapia es un tratamiento eficaz en el tratamiento del asma (reduce la intensidad de los síntomas, la hiperreactividad bronquial y la necesidad de medicación) y que interfiere la historia natural del asma a dos niveles fundamentales: por un lado cuando el tratamiento está bien indicado y se instaura de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia, y por otro, previniendo la aparición del asma en los pacientes con rinitis alérgica.

7. Bibliografía

- 1) 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.
- 2) ABRAMSON, M. J. et al. (2010). «Injection allergen immunotherapy for asthma». *Cochrane database of systematic reviews*. [Online] (8), CD001186–CD001186.
- 3) ALVARO-LOZANO, M. et al. (2020). «EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide», *Pediatric allergy and immunology*. [Online] 31 (Suppl 25), pp.1–101.

- 4) AMEAL, A. et al. (2005). «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 60 (9), pp.1178–1183.
- 5) BABAIE, D. et al (2017). «Oral and sublingual immunotherapy: potential causes for eosinophilic gastrointestinal disorders? », *Int. Arch. Allergy Immunol*, 172(2), pp. 89–98.
- 6) BOUSQUET, J. et al. (1998). «Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 102 (4), pp. 558–562.
- 7) CALDERÓN, M. A. et al. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 67 (3), 302–311
- 8) DHAMI, S. et al. (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (12), pp. 1825–1848.
- 9) DURHAM, S. R. & LEUNG, D. Y. M. (2010). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 127 (1), pp. 3–7.
- 10) EPSTEIN, T. G. et al. (2016). «Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013)», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 116(4), pp. 354-359.
- 11) FARRAIA, M. et al. (2022). «Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 77 (6), pp. 1719–1735
- 12) GUERRA, F. et al. (2001). «TH2 lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 107 (4), pp. 647–653.
- 13) GUILBERT, T. W. et al. (2006). «Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma», *The New England journal of medicine*. [Online] 354 (19), pp.1985–1997.

- 14) HOFFMANN, H. J. et al. (2017). «Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (7), pp. 1022–1034.
- 15) JACOBSEN, L. et al. (2007). «Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* [Online] 62 (8), PP. 943–948.
- 16) JUTEL, M. et al. (2015). «International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 137 (2), pp. 358–368.
- 17) LACK, G. et al. (1997). «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 99 (4), pp. 530–538.
- 18) LIU, X. -Y. et al. (2017). «Forkhead box protein-3 (Foxp3)-producing dendritic cells suppress allergic response», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (6), pp. 908–917.
- 19) MORENO, C. et al (2012). Seguridad y eficacia de la inmunoterapia», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª Edición), Tomo III, Madrid, Ergon, pp. 1181-1194
- 20) PITSIOS C. et al (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper», *Allergy*, 70, pp. 897-909.
- 21) PURELLO-D'AMBROSIO, F. et al. (2001). «Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study», *Clinical and experimental allergy*. [Online] 31 (8), PP. 1295–1302.
- 22) RACKEMANN, F. M. & EDWARDS, M. C. (1958). «Is intrinsic asthma a reversible disease?: A follow-up study», *The Journal of allergy*. [Online] 29 (6), pp. 528–534.
- 23) ROKOSZ, M. et al (2017). «Eosinophilic esophagitis induced by aeroallergen sublingual immunotherapy in an enteral feeding tube-dependent pediatric patient», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 119(1), pp. 88–89.
- 24) VIRCHOW, J. C. ET AL. (2016). «Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial», *JAMA* [Online] 315 (16), . pp1715–1725.

- 25) ZIELEN, S. et al. (2010) . «Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 126 (5), pp. 942–949
- 26) ZUBELDIA ORTUÑO J.M., BETANCOR, D. (2022). «Inmunoterapia específica con inhalantes», en Zambrano G., Rial M.(eds.), Manual Cajmir. Disponible online <https://manualcajmir.com/home/init>
- 27) ZULUAGA, L. S. D. et al (2015). «Inmunoterapia con alérgenos: cuando y por qué?», *Iatreia (Medellín, Colombia)* 28.1, pp. 55–65.

CAPÍTULO 9

PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO DEL ASMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

LUZ MARÍA MARTÍNEZ PARDO, INMACULADA GÓMEZ GARRIDO,
MARIANO CUBERO SANCHEZ

*U.G.C. Pediatría Hospital Universitario Materno-Infantil de Jaén.
Unidad de Neumopediatría.*

1. Introducción

El asma constituye una de las patologías crónicas de mayor prevalencia en la edad pediátrica, resultando motivo de consulta muy frecuente tanto en atención primaria como hospitalaria. La edad de nuestros pacientes, su inmadurez anatómica, la interacción ambiental en un sistema aún inmaduro y la variabilidad en su clínica, constituyen aspectos a tener en cuenta en pediatría.

La definición clásica de asma viene dada por la obstrucción crónica y reversible de la vía aérea inferior, generalmente de naturaleza inflamatoria, por lo que engloba a todos aquellos pacientes que, aún por causas distintas, presentan síntomas compatibles y clínica recurrente. En la edad pediátrica, especialmente en lactantes y preescolares, dicho concepto es difícil de establecer ya que la clínica se solapa con otras patologías y a esto se suma la menor disponibilidad de pruebas sencillas, que no requieran colaboración y no invasivas para medir el grado de obstrucción o el control de la enfermedad.

La obstrucción condiciona la sintomatología asociada: las sibilancias, propias de la primera infancia; la disnea, presente en todas las etapas; tos, más propia de etapas posteriores y en la edad prepuberal y puberal, la opresión torácica que se confunde con la condritis propia de esos periodos.

Tendríamos por tanto que el ASMA no es un todo sino un conjunto de todos que tienen un común denominador, la inflamación bronquial, una respuesta desordenada de expresión inflamatoria en la vía aérea.

Intentaremos desarrollar de un modo genérico los datos más característicos:

- valorando su base anatómica y función en las distintas etapas
- las propiedades de sus fenotipos
- las características en el diferente modo de abortar el diagnóstico de la patología,
- los alternativos tratamientos y metodologías de los mismos según la edad.

2. Peculiaridades de la anatomía

2.2. Vía aérea superior. (Figura 1)

La nariz en los niños pequeños constituye un área de resistencia al paso del aire como consecuencia de presentar fosas nasales pequeñas, mucosa poco vascularizada (respuesta vasomotora insuficiente), cilios inmaduros y baja capacidad para humedecer y calentar el aire. Los lactantes son respiradores nasales exclusivos (respiración-succión son simultáneas) por lo que la producción de moco ante procesos virales repetidos condiciona una causa primaria de dificultad respiratoria en el lactante. Es “peculiar” en este periodo la comunicación directa de la vía aérea superior con oídos (trompas de Eustaquio) de modo muy horizontalizado y de corto espacio, favoreciendo infecciones óticas; ojos (conducto naso-lagrimal) y faringe (coanas), con posterior aireación de los senos paranasales. La cavidad orofaríngea está dominada en la etapa pediátrica temprana por la hipertrofia amigdalal y adenoidea, ambas en cierto modo fisiológicas, a lo que se añade el mayor grosor y potencia muscular de la lengua, necesarios para la buena succión. Asocian además paladar ojival, lo que eleva el suelo de las fosas nasales estrechando el espacio. (ASENJO, C. A. 2017, GALINDO, C.G. 2007)

Hasta la etapa prepuberal la vía aérea superior presenta estructuras anatómicas que posteriormente se atrofian o cambian de dirección, conformando espacios nuevos que van a modular las vías inferiores y pasando de una respiración exclusivamente nasal a oro-nasal (*Figura 2*). Presentan además una laringe corta, en embudo, con epiglotis que protege la aspiración proveniente de la succión. Esta

laringe consta de una estructura cartilaginosa en crecimiento, inicialmente débil, laringomalacia no patológica.

Figura 1. Diferencias anatómicas en la cavidad orofaríngea.

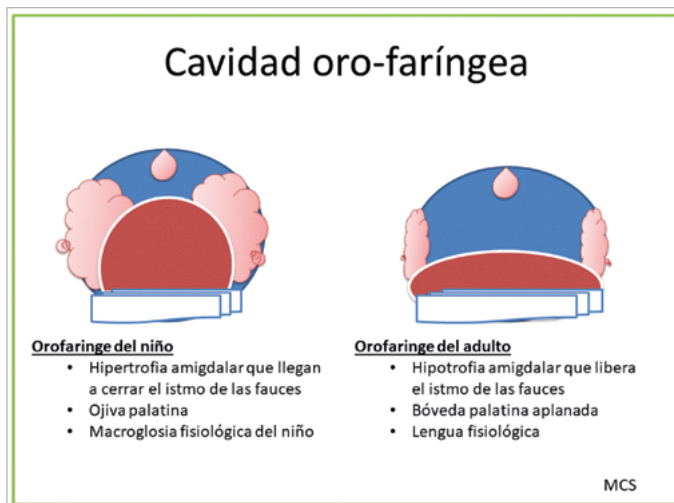
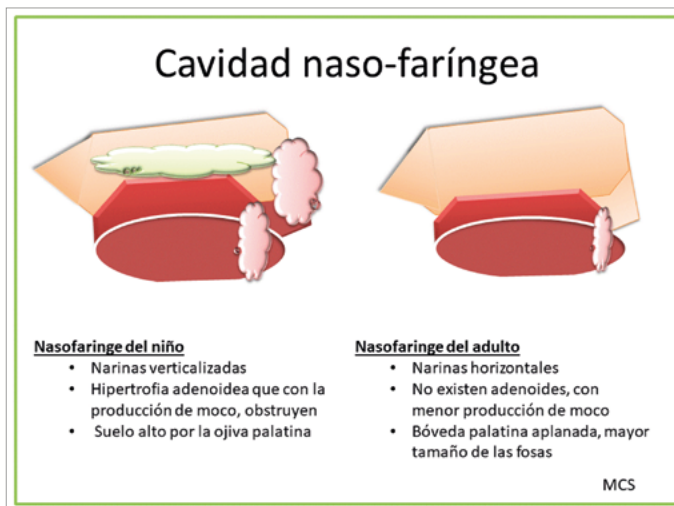


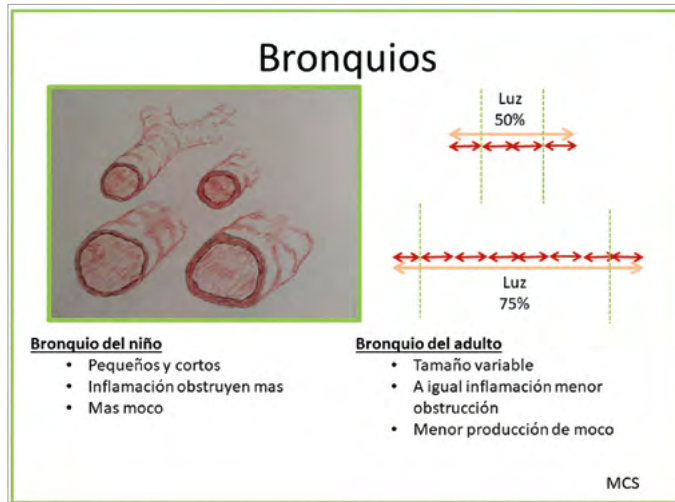
Figura 2. Diferencias anatómicas en cavidad oro-faríngea.



2.2. Vía aérea inferior

El árbol traqueobronquial es de menor tamaño, longitud y calibre que la del adulto (ASENJO, C. A. & PINTO, R. A. 2017) facilitando el riesgo de cuadros obstructivos graves cuanto menor es la edad del paciente. Asocian además menor distensibilidad pulmonar, cartílagos inmaduros y con menor consistencia y menor tono de musculatura lisa. Todo ello unido a una caja torácica blanda, con poca fuerza de musculatura intercostal y predominio de respiración abdominal (la respiración eminentemente abdominal del preescolar se constituye en torácica en la edad escolar) favorece el colapso dinámico de la vía aérea, siendo más intenso en pacientes con alguna patología obstructiva. Si a esto unimos la hiperproducción de moco y la inflamación macroscópica la repercusión en el cierre bronquial se multiplica de forma exponencial (Figura 3). Esta constitución anatómica y las mayores necesidades metabólicas del niño, se traducen en volúmenes de oxígeno mayores para lo cual presenta frecuencias respiratorias elevadas (más frecuencia a menor edad).

Figura 3. Diferencia general de bronquios normales e inflamados.



En conclusión, las características del paciente pediátrico *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 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 distintas al adulto y de igual forma actitud desigual con respecto a los tratamientos farmacológicos y modos de administración de los mismos. (ASENJO, C. A. 2017, GALINDO, C.G. 2007)

2. Peculiaridades de su causalidad

La interacción entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de asma es bien conocida. En la etapa adulta la diferenciación de fenotipos de asma distintos con biomarcadores asociados y peculiaridades en la respuesta a tratamiento ha sido descrita. (GEMA 5.2, GINA 2022)

En la edad pediátrica también se han intentado agrupar a los pacientes en base a criterios clínico-epidemiológicos (ALVAREZ F, GARCÍA, M. 2021) con el fin de establecer pronóstico y respuesta a tratamiento (LÓPEZ-SILVARREY V. 2012, PAYNE, D. 2017), aunque sigue resultando un punto de debate y la relación entre los factores de riesgo y el posterior desarrollo de asma no es concluyente. Destacan entre estos fenotipos los establecidos por Tucson en base a criterios epidemiológicos, que se han ido redefiniendo en estudios prospectivos posteriores (STEIN, R.T. 2004). De esta forma podemos diferenciar (figura 4):

- **Sibilancias precoces transitorias:** constituyen el 60% de los pacientes menores de 3 años con sibilantes. Aparecen antes del primer año y suelen finalizar hacia los 3 años. Como su nombre indica tienen carácter transitorio, no se asocian a atopía (IgE y neumoalergenos negativos). Entre los factores de riesgo asociados destacan la prematuridad, sexo masculino, tabaquismo materno en el embarazo, asistencia a guardería (predisposición a infecciones viricas de repetición) y tener hermanos mayores. Suelen presentar función pulmonar disminuida al nacimiento, con normalización en la adolescencia. También llamadas sibilancias transitorias del lactante.
- **Sibilancias persistentes (no atópicas):** aparecen también alrededor del primer año de vida y se extienden hasta más de los seis años, llegando a veces a la adolescencia. IgE y neumoalergenos negativos. No predominio de sexo. La función pulmonar suele ser normal al nacimiento, con hipersensibilidad bronquial en edad escolar y normalización en etapa adulta

- **Sibilancias persistentes atópicas/ de inicio tardío:** generalmente por encima de los 2-3 años y persisten pasada la pubertad. Predominan en varones. Suelen tener IgE elevada y test cutáneos positivos y asocian historia personal y/o familiar de atopía. La función pulmonar suele ser normal al nacimiento y disminuye en etapas posteriores (CASTRO-RODRÍGUEZ, J.A. 2000, GEMA 5.2)

Además de los fenotipos epidemiológicos son varios los intentos de establecer un índice como tal que nos indique la probabilidad de que nuestro paciente progrese a asma en la etapa adulta. El más empleado en la edad pediátrica en nuestro medio es el De Castro- Rodríguez, (CASTRO-RODRÍGUEZ, J.A. 2000) modificado en estudios posteriores en los que se añade la presencia de sensibilización o alergia a neumalergenos o alimentos (GUILBERT, T.W. 2004) (*Tabla 1*).

Tabla 1. Índice Predictivo de Asma Modificado.

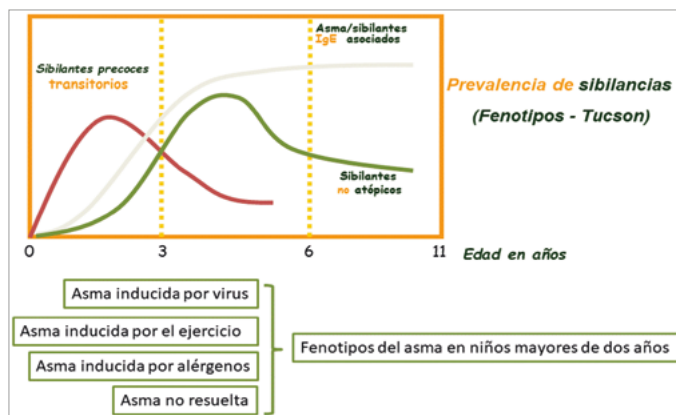
ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA MODIFICADO	Criterios mayores	Criterios menores
	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres. - Eccema atópico diagnosticado por médico. -Sensibilización a algún alergeno. 	<ul style="list-style-type: none"> -Rinitis alérgica diagnosticada por médico (a los 2-3 años) -Sibilancias no relacionadas con catarros -Eosinofilia en sangre>4% -Alergia a leche huevo, frutos secos.

En ambos casos el IPA es positivo si cumple un criterio mayor o dos menores, esto implicaría mayor riesgo de atopía y por tanto mayor probabilidad de persistencia de síntomas a los 6 años.

Desde el punto de vista clínico, el grupo de trabajo de la European Respiratory Society (ERS) ha clasificado las sibilancias recurrentes en el lactante proponiendo 2 patrones: sibilancias episódicas virales (aparecen en crisis, en contexto de infecciones virales, encontrándose asintomático el resto del tiempo) y sibilancias asociadas a múltiples estímulos (además de presentarse durante las infecciones

virales, también aparecen con el ejercicio, la risa, el llanto o con estímulos irritativos como el humo del tabaco o los alérgenos ambientales. (BACHARIER, L. 2008, STEIN, R.T 2004).

Figura 4. Distintos fenotipos pediátricos. Adaptado de (BACHARIER, L. 2008).



3. 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 constituirá la base diagnóstica. (GEMA 5.2)

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

3.1. 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). La edad y forma de inicio son útiles para delimitar el diagnóstico diferencial (*Tabla 2*).

En cuanto a la clínica del paciente cabe destacar como síntomas sugestivos (GEMA 5.2) 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 precisan 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. (SIRVENT GÓMEZ 2009)

En el consenso de 2021 de la red Española de Grupos de Asma en Pediatría (consenso regAp) (MORAL, L. 2021) se han establecido como criterios diagnósticos la existencia de síntomas de obstrucción bronquial (aguda y recurrente, o persistente y fluctuante), presenciados por un médico; que dichos síntomas varían marcadamente, de manera espontánea o con el tratamiento para el asma y que no puedan ser explicados de manera completa por otras enfermedades que pueden manifestarse de manera similar (Tabla 2). De ellos deben cumplirse los tres criterios y, siempre que sea factible, se objetivará la presencia de obstrucción al flujo aéreo de carácter variable.

3.2. Diagnóstico funcional y otras pruebas complementarias: nos sirven para confirmar el diagnóstico clínico, cuantificar la severidad de la enfermedad, monitorizar su evolución y objetivar respuesta al tratamiento (*figura 5*).

3.2.1. Espirometría

Constituye, al igual que en la etapa adulta, la técnica de referencia para establece 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

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de asma en pediatría. Adaptado de (MORAL, L. 2021).

Diagnóstico diferencial de asma en pediatría
- Infecciones recurrentes de la vía aérea superior: rinitis, sinusitis, adenoiditis y laringitis de repetición
- Bronquiolitis/ Bronquitis no recurrentes.
- Displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica del lactante prematuro.
-Neumopatías crónicas: fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, discinesia ciliar primaria, enfermedades pulmonares intersticiales, bronquiectasias.
- Malformaciones anatómicas que afectan a la vía aérea superior (malacias,estenosis) e inferior (pulmonares, esofágicas o vasculares)
- Masas mediastínicas, adenomegalias (tuberculosis), tumores
- Aspiración de cuerpo extraño
- Disfunción de la deglución, reflujo gastroesofágico y síndrome aspirativo
- Disfunción de cuerdas vocales.
- Trastornos psicógenos de la respiración y la tos
- Insuficiencia cardiaca
- Inmunodeficiencias

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 reproducibilidad (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 reproducibilidad en las curvas), con el objetivo de adaptarlos a la población pediátrica y aumentar el porcentaje de preescolares capaces de realizar una espirometría valorable. (GEMA 5.2, GINA 2022, ROTETA, N. I. 2014)

Una vez obtenida y siendo la curva obtenida válida los parámetros a tener en cuenta son **FEV1**, **FVC** (ambos normales si son > o iguales 80%); **cociente FEV1/FVC**, considerándose obstrucción si es <80-85% (GEMA 5.2) (o incluso

si se sitúa por <90% según otras guías clínicas) (GINA 2022) y siendo el parámetro que mejor se correlaciona con la gravedad; **mesoflujos 25-75%** (valores <65% podrían correlacionarse con obstrucción reversible en niños con FEV1 normal). (SIMON, M. R. 2010)

En esta situación la **prueba de broncodilatación** se considera positiva cuando el incremento del FEV1 sobre el valor basal es mayor o igual al 12 %, o un 9% con respecto al teórico. Existe ya estudios que sitúan el punto de corte en un 8% del valor basal, por lo que pudiera ser que este criterio se modifique en un futuro próximo (GEMA 5.2). 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. (PÉREZ-YARZA, E.G. 2008). Es por ello que el diagnóstico de asma en estas edades se basa fundamentalmente en la historia clínica del paciente. (MORAL, L. et al. 2021).

En pacientes con un seguimiento continuado adecuado y controles espirométricos seriados otro criterio indicativo de obstrucción sería la variabilidad del FEV1 entre visitas o tras un tratamiento antiinflamatorio prolongado (al menos 4 semanas), > 12-15 % (MORAL, L. et al. 2021).

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 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 12% del FEV1 tras el ejercicio respecto al valor basal.

3.2.2. 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.

3.2.3. Marcadores de inflamación pulmonar

Fracción exhalado de Óxido nítrico (FeNO): se considera un marcador indirecto de inflamación eosinófila, aunque no de forma exclusiva. Se relaciona con asma atópico, contribuyendo junto con las pruebas de función pulmonar en su diagnóstico, si bien no existen evidencias suficientes para su uso rutinario salvo en consulta especializada asociado al resto de estudios complementarios. Se han establecido como valores normales aquellos entre 20-35 ppb para el grupo pediátrico, mientras que, según el contexto clínico, valores > 35 ppb en niños se corresponden a inflamación alérgica con posible buena respuesta al tratamiento corticoideo (ROMÁN PIÑANA, J.M. 2009).

En cuanto a su empleo en el seguimiento y ajuste del tratamiento, sería preciso tomar el mejor valor del paciente y ajustar tratamiento en base a su variaciones, de forma que su elevación podría orientar hacia una posible exacerbación aunque no se ha podido demostrar sus beneficios de forma generalizada. (ALVAREZ F. 2021, gema 5.2)

3.2.4. 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:

- 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 atopia, pero no es patognomónica (aparece elevada también en infecciones víricas, parasitarias, fúngicas, inmunodeficiencias, etc.). Sus valores normales no lo descartan.
- 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

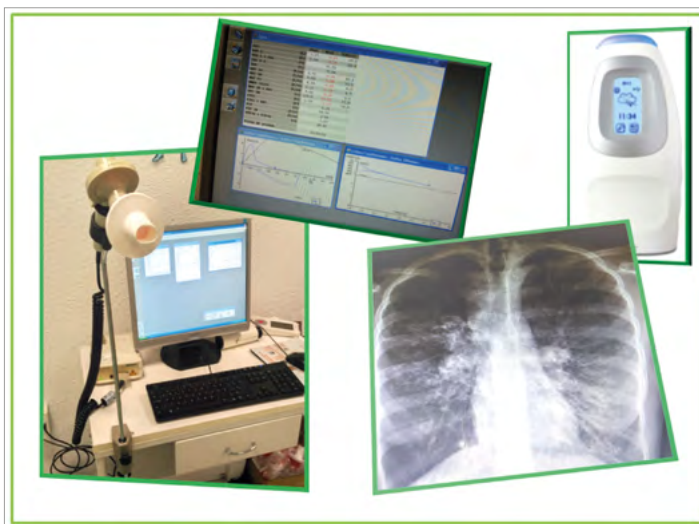
hay casos con clínica obstructiva .Por otro lado hay que añadir que dichos pacientes presentan además mayor incidencia de atopia y asma.

- Alfa-1 antitripsina: útil en aquellos casos en los que el diagnóstico de sospecha es un déficit de alfa-1 antitripsina, si bien la clínica en estos pacientes en la edad pediátrica es más digestiva que respiratoria.

3.2.5. 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 5. Diagnostico funcional, inflamacion e imagen.



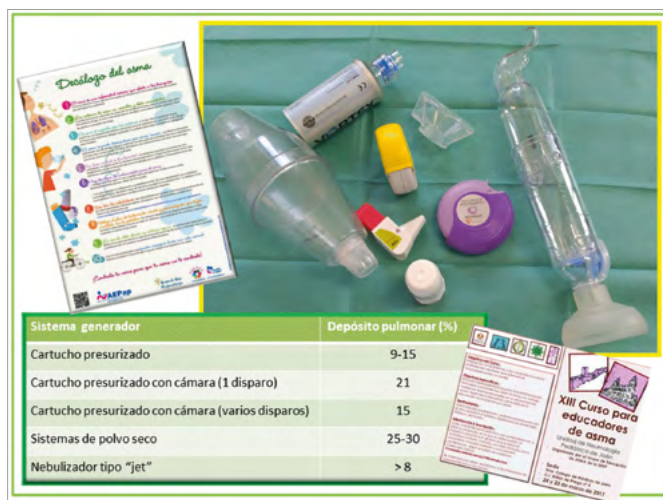
4. Peculiaridades en el tratamiento y farmacopea

Si bien la educación es fundamental en el tratamiento de cualquier paciente asmático, esta cobra una vital importancia en el caso del asma pediátrico. En esta situación, la educación no solo del paciente, sino también de su familia, es uno de

los pilares principales del tratamiento (ROMÁN PIÑANA, J.M. 2009). Es fundamental instruir al paciente y/o a sus familiares, en función de la edad, para que comprendan la patología, inculcar la importancia del autocontrol y de evitar los irritantes en la medida de lo posible (tabaquismo, infecciones víricas, contaminantes...), así como resaltar la importancia del tratamiento de mantenimiento y de cómo realizar este y de detectar signos tempranos de exacerbación y cómo actuar en caso de esta. Durante los primeros años de vida del paciente, serán los familiares quienes deberán estar instruidos en el manejo del tratamiento de mantenimiento y del tratamiento en caso de agudización. Conforme va cumpliendo años, el propio paciente tendrá que recibir educación adaptada a su edad para conseguir un adecuado manejo de su patología. (ROTETA, N. I. 2014)

Otro aspecto que diferencia el tratamiento en el niño con respecto al adulto, es que la dosificación de los fármacos se realiza en función de la edad o del peso del paciente. Igualmente, en el caso de fármacos administrados mediante inhalador presurizado, estos deberán ser administrados siempre con cámara espaciadora. En menores de 4 años, se utilizará además mascarilla buconasal. (MORAL, L. 2021) En pacientes mayores de 6 años, se podría intentar utilizar dispositivos de polvo seco, comprobando siempre que la técnica es correcta. (Figura 6)

Figura 6. Cámaras y dispositivos en asma en niños. Deposito pulmonar dependiente del Sistema empleado.



4.1. Tratamiento de la exacerbación asmática

En primer lugar, habrá que valorar la gravedad de la crisis en leve, moderada y grave en función de los síntomas y signos que presente el paciente. Para ello hay varias escalas que nos pueden ayudar a clasificar al paciente de una forma más objetiva, como la escala de Pulmonary Score. (*Figura 7*)

Figura 7. Pulmonary Score. Obtenido de (MORAL, L. 2021).

A) Pulmonary Score				
Puntuación	Frecuencia respiratoria (por min)		Sibilancias ^a	Uso del músculo esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio	Actividad máxima

B) Valoración global de la gravedad de la crisis integrando el Pulmonary Score y la saturación de oxígeno por oximetría de pulso		
	Pulmonary Score	Sat O ₂ , %
Leve	0-3	> 94
Moderada	4-6	91-94
Grave	7-9	< 91

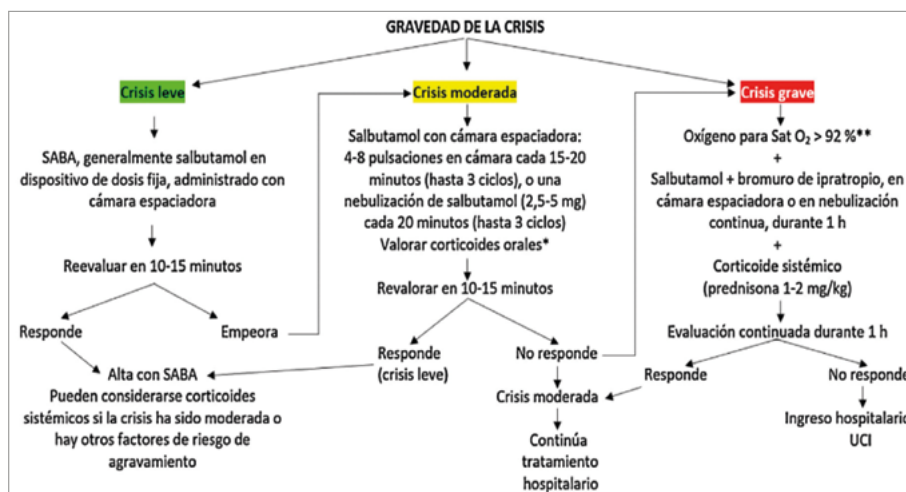
Sat O₂: saturación de oxígeno por oximetría de pulso.
Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9). Crisis leve: 0-3 puntos; moderada: 4-6 puntos; grave: 7-9 puntos.
En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno, se utilizará el de mayor gravedad.
^a Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado sibilancias con un 3.

El tratamiento (*Figuras 7 y 8*) se basa en fármacos similares a los empleados en el adulto, con algunas circunstancias especiales a tener en cuenta. El salbutamol es el tratamiento de base en la exacerbación según todas las guías. 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. Es preferible su administración mediante inhalador presurizado con cámara espaciadora, que ha demostrado ser incluso más efectiva que la nebulización. En los casos de crisis moderada-grave, se añadirá al tratamiento bromuro de ipratropio (en las primeras 24-48 horas) y corticoides sistémicos (durante 3-5 días, en general por vía oral). El sulfato de magnesio intravenoso sería otra opción

a utilizar en caso de crisis grave, pero no evita las hospitalizaciones. Se administraría una dosis única de 40mg/kg en 20 minutos, con una dosis máxima de 2 g. Del mismo modo, si hay hipoxemia, se administrará oxígeno para mantener saturaciones de O₂ superiores a 92-94%. En el caso del asma infantil no se ha demostrado evidencia acerca de que sea útil aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados durante la exacerbación. (GEMA 5.2, MORAL, L. 2021)

En función de la gravedad de la crisis y de la respuesta a tratamiento, el paciente podrá ser dado de alta y continuar tratamiento en domicilio o precisará ingreso.

Figura 8. Tratamiento de la crisis de asma en pediatría. Extraído de (MORAL, L. 2021) *Los corticoides orales pueden emplearse mas precozmente en niños con asma alergico y factores de riesgo, mientras que su utilidad es mas controvertida en pacientes no alergicos.** El O₂ puede ser tambien necesario en crisis no graves si es necesario para mantener una saturación adecuada.



4.3. Tratamiento de mantenimiento

El objetivo del tratamiento de mantenimiento será disminuir las exacerbaciones así como el número de síntomas intercrisis al mínimo posible, permitiendo realizar su actividad diaria con normalidad. Insistimos de nuevo en la importancia capital de la educación del paciente y de la familia en cuanto al manejo de la enfermedad y de los distintos tratamientos.(9,10)

Tabla 3. Fármacos empleados en crisis de asma en niños. Fuente (MORAL, L. 2021).

Fármaco	Forma de administración	Dosis
Salbutamol	Suspensión para inhalación en envase a presión: 100 µg por pulsación (con cámara espaciadora)	Crisis leve: 2 a 4 pulsaciones Crisis moderada-grave: 4 a 10 pulsaciones Se puede repetir cada 20 minutos según la respuesta
	Polvo para inhalación: - Novolizer®: 100 µg/dosis - Clickhaler®: 90 µg/dosis	Crisis leve: 1 a 2 inhalaciones Crisis moderada y grave: no recomendado
	Solución para nebulización: -Ventolin® solución para nebulización: 5 mg/ml -Salbuair® ampollas de solución para nebulización: 2.5 mg/2.5 ml (1mg/ml) 5 mg/2.5 ml (2mg/ml)	- Dosis fija: 2,5-5 mg - Dosis por peso: 0,15 mg/kg de peso (mínimo 2 mg-máximo 5 mg) En ambos casos adecuar al volumen preciso para el sistema de nebulización, normalmente hasta 4-5 ml, añadiendo, si es necesario, suero salino isotónico Se puede repetir cada 20 minutos, según la respuesta
Terbutalina	Polvo para inhalación (Turbuhaler®): 500 µg/dosis	Crisis leve: 1 a 2 inhalaciones Crisis moderada y grave: no recomendado
Prednisona Prednisolona	Oral Parenteral en casos graves	0,5-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) en 1- 2 dosis al día. Puede mantenerse 3-5 días
Dexametasona	Oral Parenteral en casos graves	0,3-0,6 mg/kg/día (máximo 12 mg) durante 1-2 días
Bromuro de ipratropio	Suspensión para inhalación en envase a presión: 20 µg por pulsación (con cámara espaciadora)	Solamente en crisis moderadas-graves: 2 a 8 pulsaciones (40-160 µg). Se puede repetir cada 20 minutos junto con salbutamol hasta que la crisis no sea grave
	Solución para nebulización en envases monodosis de 250 y 500 µg	Solamente en crisis moderadas-graves: - Menores de 6 años: 125-250 µg - 6-12 años: 250-500 µg - Mayores de 12 años: 500 µg. Administrar conjuntamente con salbutamol hasta que la crisis no sea grave

fármaco (montelukast o agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos de acción prolongada, en el caso de niños de más de 4 años).

El uso de antileucotrienos como el montelukast en monoterapia es otra posible opción como tratamiento de mantenimiento del asma leve, pero ha demostrado menor eficacia que los glucocorticoides inhalados. Sería una buena opción en el caso de mal cumplimiento terapéutico con fármacos inhalados, puesto que su administración es vía oral. La dosis sería de 4 mg hasta los 5 años, 5 mg de 5 a 14 años y 10 mg a partir de los 14 años.

Tabla 4. Dosis comparables de glucocorticoides inhalados en edad pediátrica ($\mu\text{g}/\text{d}$).
Fuente (GEMA 5.2).

Dosis comparables de glucocorticoides inhalados en edad pediátrica ($\mu\text{g}/\text{día}$)			
	Dosis BAJAS	Dosis MEDIAS	Dosis ALTAS
Budesonida	100-200	>200-400	>400
Fluticasona propionato	50-100	>100-250	>250

El bromuro de ipratropio se puede utilizar en caso de asma de mal control a pesar de tratamiento combinado con glucocorticoides inhalados y LABA en pacientes mayores de 6 años.

El empleo de fármacos como teofilina, cromonas y macrólidos está cada vez más en desuso en el asma infantil.

La inmunoterapia es otra opción de tratamiento en pacientes con sensibilización clínica relevante a algún alérgeno, especialmente indicada en aquellos pacientes que presenten rinitis alérgica.

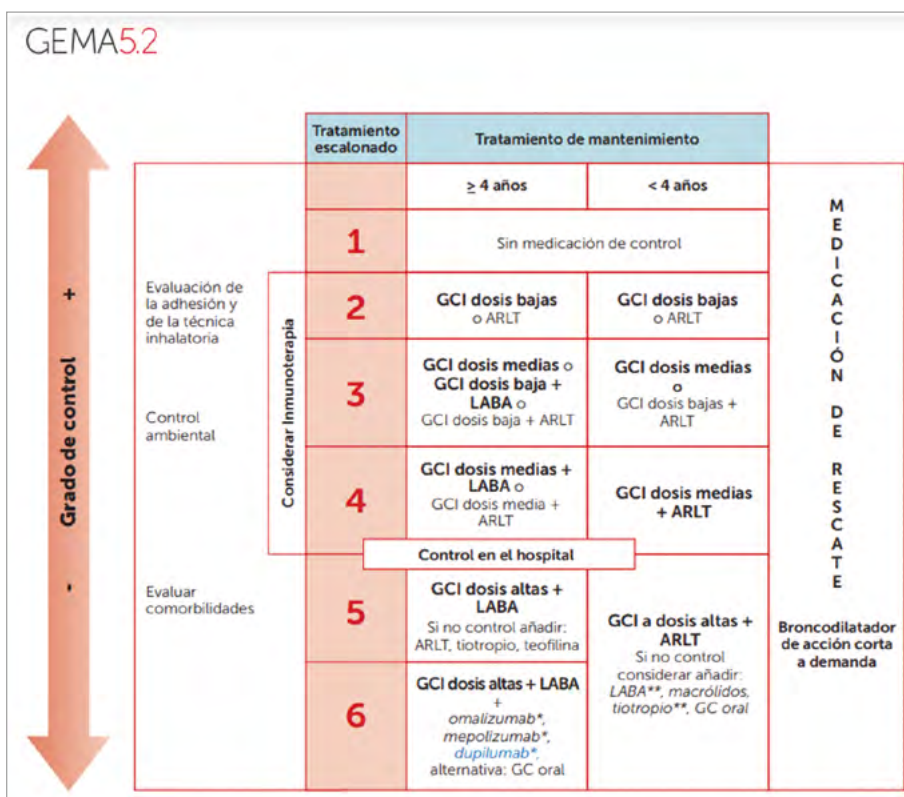
En cuanto al tratamiento con fármacos biológicos, en el asma pediátrico está autorizado el uso de tres fármacos biológicos, condicionado además por la edad del paciente:

- A partir de los 6 años, Omalizumab (Anticuerpo monoclonal bloqueante de IgE, indicado en caso de asma grave no controlada alérgica con sensibilización a alérgenos perennes) y Mepolizumab (Anticuerpo monoclonal anti IL-5, indicado en asma grave eosinofílica).

- A partir de los 12 años, Dupilumab (Anticuerpo monoclonal anti IL-4, indicado en pacientes con asma grave no controlada con niveles altos de eosinófilos, de FeNO o dependiente de corticoides).

En todo momento, en caso de no existir un adecuado control del asma con el tratamiento de mantenimiento actual y antes de subir al siguiente escalón, habría que comprobar que la técnica inhalatoria es correcta y que el cumplimiento terapéutico es adecuado, así como buscar posibles comorbilidades o exposición a otros agentes que empeoren el control del asma. (Figura 9)

Figura 9. Escalones de tratamiento en asma pediátrico. Fuente (GEMA 5.2).



5. Bibliografía

- 1) ALVAREZ F, GARCÍA, M. (2021). «Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación», *Pediatr Integral* 2021, XXV (2), pp. 56 – 66. Disponible en <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-03/asma-concepto-fisiopatologia-diagnostico-y-clasificacion>
- 2) ARETS, H. G. M. et al. (2001). «Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?», *The European Respiratory Journal*, 18(4), pp. 655–660. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00204301>
- 3) ASENJO, C. A. & PINTO, R. A. (2017) «Características anatómo-funcional del aparato respiratorio durante la infancia», *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28 (1), pp. 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.01.002>
- 4) BACHARIER, L. . et al. (2008) «Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report», *Allergy*, [Online] 63 (1), pp. 5–34.
- 5) BRAND, P.L, et al. (2008). «Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach», *Eur Respir J*, 32(4), pp. 1096-110.
- 6) CALLÉN BLECUA. (2017). «Tratamiento del asma en el niño mayor de cinco años», *Pediatría Atención Primaria*, 19 (suppl 26), pp. 9–16.
- 7) CASTRO-RODRÍGUEZ, J.A. et al. (2000). «A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing», *Am J Respir Crit Care Med*, 162, pp. 1403-6.
- 8) GALINDO, C.G. et al. (2007). «Diferencias anatomofuncionales y endoscópicas entre la vía aérea del niño y la del adulto», *Rev. Inst. Nacional Enfermedades Respiratorias México*, 20, pp. 142-148
- 9) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2). Consultada el 26/01/2022. Disponible: https://drive.google.com/file/d/1dbh_zh-V_aSVm_0bl1Gco0lSQ4w9j1xn/view
- 10) Global Initiative for Asthma (2022). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022*. Available from: www.ginasthma.org
- 11) GUILBERT, T.W. et al. (2004). «Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma», *J Allergy Clin Immunol*, 114(6), pp. 1282-7.

- 12) LÓPEZ-SILVARREY V. & KORTA MURUA, J. (2012) «El asma en la infancia y adolescencia», Bilbao: Fundación BBVA.
- 13) MORAL, L. et al. (2021) «Asma en pediatría: consenso REGAP», *Anales de pediatría* 95 (2), 125.e1–125.e11.
- 14) MARTIN, J. G. & PANARITI, A. (2016). «Fenotipos del asma, ¿son importantes?», *Archivos de bronconeumología*, [Online] 53 (4), pp. 177–179.
- 15) PAYNE ,D et al. (2017). «Fenotipos del Asma Infantil», *Neumol pediatr*, 1(2), pp. 59-62
- 16) PÉREZ-YARZA, E.G. et al. (2008). «Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA [Forced spirometry in healthy preschool children]», *An Pediatr* 70(1), pp. 3-11.
- 17) ROMÁN PIÑANA, J.M. et al. (2009). «Educación y autocuidados en el asma», en Cobos N, Pérez Yarza EG (eds.). *Tratado de Neumología Infantil*. 2ª edición. Madrid: Ergon, pp. 747-74.
- 18) ROTETA, N. I. et al (2014). «Guía de Practica Clínica sobre Asma Infantil», Disponible en <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.1515.3129>
- 19) SÁNCHEZ SÁNCHEZ, E., GARCÍA MARCOS L. (2017). «Actuación en el niño preescolar con sibilancias recurrentes», *Protoc diagn ter pediatr* 1, pp. 265-271
- 20) SIMON, M. R. et al. (2010). «Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1 /forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values», *Journal of allergy and clinical immunology* 126 (3), pp. 527–534.
- 21) SIRVENT GÓMEZ et al. (2009) «Etiopatogenia fisiopatología y diagnóstico del asma», *Tratado de Neumología Infantil (2ª edición) Sección 7. Asma* 32, pp. 655-680.
- 22) STEIN, R.T., MARTINEZ, F.D. (2004). «Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach», *Paediatr Respir Rev* 5(2), pp. 155-61 <https://doi:10.1016/j.prrv.2004.01.007>.
- 23) VILLA ASENSI, J.R. et al L (2021).*Tratado de Neumología pediátrica SENP, SEPAR, seccion 5 Asma*. pag 875.

CAPÍTULO 10

AVANCES EN EL MANEJO DEL ASMA DIFÍCIL DE TRATAR Y ASMA GRAVE

IGNACIO JESÚS DÁVILA GONZÁLEZ

Jefe del Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Salamanca.

Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Facultad de Medicina.

Universidad de Salamanca.

1. Introducción

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias en la que se produce una respuesta inflamatoria compleja, cuyo resultado funcional final es una limitación del flujo aéreo, que, característicamente, es reversible, si bien, a largo plazo, puede dar lugar a una obstrucción mantenida. En una enfermedad prevalente y se estima que afecta a más de 330 millones de personas a nivel mundial, si bien existen notables diferencias entre países (GINA, 2022).

En lo que concierne a su gravedad, las formas más frecuentes son el asma leve y el asma moderada. No obstante, existe una forma grave, que se estima puede afectar hasta al 10 % de los pacientes afectados de asma. El impacto socioeconómico del asma es elevado, sobre todo en el caso de formas graves o no controladas de la enfermedad (KEHRKOF, 2018). Además, un porcentaje importante de pacientes, mayor cuando más grave es el asma, presenta un asma no controlada (BUSSE, 2022).

2. Definición del asma grave

La gravedad del asma se mide por el nivel de tratamiento que recibe. En el asma grave (AG) el paciente precisa recibir tratamiento con dosis elevadas de corticoides inhalados (CI) más beta-2-drenérgicos de larga duración, (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), con o sin toma de corticoides orales (CO), y puede estar controlada o no controlada (GEMA 5.2, 2022).

En el caso del asma grave no controlada (AGNC) quizás la definición más aceptada sea la del consenso ERS/ATS (CHUNG, 2014) que la define como aquella *“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 (CO) durante al menos seis meses del mismo periodo”*.

La valoración objetiva de la falta de control en el AG requiere que el paciente presente alguna de las siguientes características:

- Test de control del asma (ACT) < 20 o cuestionario de control del asma (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 < 0,7 o FEV1 < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).

También se han utilizado otros términos (GEMA 4.4, 2018):

- *“asma de difícil control”* o *“asma difícil de tratar”*, que se define como aquella AGNC debida a causas externas, básicamente una pobre adhesión terapéutica o una técnica inhalatoria inadecuada, la exposición alérgica o a desencadenantes o la presencia de comorbilidades.
- *“asma refractaria al tratamiento”* que se define como el AGNC que, tras descartar los factores externos de un asma de control difícil, sigue sin estar controlada debido a una respuesta parcial al tratamiento.

3. Aspectos farmacoeconómicos del asma grave

El coste económico de la atención del asma en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español se ha estimado en unos 1.500 millones de euros anuales según el

estudio AsmaCost (MARTÍNEZ-MORAGÓN, E. 2009). De este coste, el 70 % se ha asociado al mal control de la patología.

El AGNC, que supone menos del 5 % (QUIRCE, 2011) consume más de 50 % de los recursos sanitarios dedicados al asma; su tratamiento conlleva un coste cuádruple respecto al del promedio de los pacientes asmáticos (KEHRKOF, 2018). Por otro lado, en los asmáticos que reciben tratamiento con corticoides sistémicos de modo frecuente o mantenido, el coste de tratar la enfermedad se incrementa de forma dependiente de la dosis (VOORHAM, 2019).

4. Tratamiento farmacológico del asma grave

El tratamiento farmacológico del asma grave viene bien definido en las guías clínicas, cuyo tratamiento está estructurado en escalones (GINA, 2022, GEMA 5.2, 2022) y supone el empleo de fármacos destinados en los escalones superiores. Básicamente, se basa en el empleo de corticoides inhalados a dosis altas junto con broncodilatadores de acción prolongada (LABA), a los que se deben añadir distintos fármacos, como los antileucotrienos, los anticolinérgicos, los biológicos o los corticoides orales, según las características de los pacientes y su fenotipo. También existe la posibilidad de emplear la termoplastia bronquial.

En el caso del asma grave, la recomendación general es realizar el tratamiento de acuerdo con el fenotipo del paciente; sin embargo, uno de los problemas fundamentales es la determinación de los fenotipos. A pesar de que se han realizado notables esfuerzos para caracterizar los fenotipos del asma (SILKOFF, 2019), y se han definido distintos fenotipos clínicos, funcionales, inflamatorios, moleculares o, incluso, según el microbioma (AGACHE, 2019), la aproximación más empleada es distinguir entre asma T2 alta (alérgica y eosinofílica) y T2 baja, empleada, entre otras guías, por la guía GEMA (GEMA 5.2, 2022). Básicamente, se considera un asma T2 alta (GINA; 2022) aquella que presenta, mientras está tomando corticoides inhalados a dosis altas o corticoides orales:

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$, y/o FENO $\geq 20\text{ppb}$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$, y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

El asma T2 baja se define en negativo, es decir, es aquella que no presenta ninguno de estos biomarcadores. En el esputo puede presentar un perfil neutrofílico

o paucigranulocítico y la respuesta a los corticoides no suele ser buena (GEMA 5.2, 2022). Se recomienda la repetición de los marcadores de inflamación T2 hasta en tres ocasiones antes de asumir que se trata de un asma de tipo T2 bajo.

En cualquier caso, en estos pacientes se recomienda una apropiada educación sanitaria, la deshabituación tabáquica, la objetivación del cumplimiento terapéutico y del manejo apropiado de los inhaladores, el reconocimiento de los factores agravantes y de las medidas de evitación y realizar un adecuado tratamiento de las comorbilidades (CHUNG, 2018).

Un aspecto importante en el tratamiento de estos pacientes es realizar su abordaje de forma multidisciplinar en unidades especializadas, estrategia que ha demostrado resultar coste efectiva (PEREZ DE LLANO, 2016).

A continuación, se presentan las principales novedades terapéuticas que han aparecido o que se están desarrollando en el asma grave.

4.1. Nuevos fármacos biológicos para el tratamiento del asma

Desde la aprobación del omalizumab para el tratamiento del asma grave, hace ya casi dos décadas, se ha producido una revolución en el manejo de los pacientes afectados de esta enfermedad. En este sentido, se dispone actualmente, aparte del omalizumab (dirigido con la IgE), del mepolizumab y reslizumab (dirigidos frente a la IL-5), el benralizumab (dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-5) y el dupilumab (dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-4, que es compartida por este receptor y por uno de los dos receptores de IL-13, por lo que bloquea la transmisión de señales de ambas citocinas); todos ellos han introducido un notable cambio en el control del asma grave y están ya asentados en el manejo clínico de los pacientes y se dispone de abundantes revisiones y metanálisis (revisado en BRUSSELLE, 2022, MENZIES-GOW, 2022).

A continuación, se abordarán los fármacos más recientemente introducidos o en investigación en el asma grave.

4.1.1. Tepezelumab

El tepezelumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 dirigido frente a la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), impidiéndole interactuar con su receptor heterodimérico, bloqueando así los efectos de esta alarmina. Se ha demostrado, en pacientes asmáticos, que los niveles de TSLP se correlacionan con

la obstrucción de las vías respiratorias, la gravedad de la enfermedad y la resistencia a los glucocorticoides (GAUVREAU, 2020). Se han realizado todo un programa de desarrollo clínico que ha conducido a su aprobación para el tratamiento del asma.

Después del ensayo de fase 2 PATHWAY (CORREN, 2017), se realizó el ensayo de fase 3 NAVIGATOR (MENZIES-GOW, 2021), en el que se incluyeron adolescentes y adultos con asma grave no controlada que recibieron tratamiento complementario con tezepelumab (210 mg mensuales) observándose una reducción significativa de la tasa anualizada de exacerbaciones, tanto en pacientes con asma T2 alta como en pacientes sin marcadores T2 (asma T2 baja); es decir, con relación a la tasa anualizada de exacerbaciones, el tezepelumab la redujo significativamente respecto al placebo independientemente del número de eosinófilos, del FeNO y la existencia de sensibilización alérgica. No obstante, se observó mayor mejoría cuanto mayor era el nivel de eosinofilia y el de FeNO. El tezepelumab mejoró, además, la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida; se observó una reducción de la eosinofilia, del FeNO y de los valores de IgE total.

Un ensayo muy interesante e inhabitual, fue el estudio CASCADE (DIVER, 2021) un ensayo de fase 2 que evaluó, mediante biopsias tomadas mediante broncoscopia, el efecto del tezepelumab en la inflamación de las vías respiratorias, la remodelación y la hiperreactividad en pacientes con asma moderada a grave no controlada. Se observó una reducción estadísticamente significativa del número de eosinófilos presentes en la submucosa de las vías respiratorias de los pacientes tratados con tezepelumab, si bien los neutrófilos, los mastocitos o las células T no se redujeron significativamente, ni tampoco se observaron diferencias en el grosor de la membrana basal reticular y la integridad epitelial. Es de destacar que se objetivó una reducción de la hiperreactividad bronquial determinada con manitol en los pacientes tratados con tezepelumab.

El estudio SOURCE (WECHSLER, 2022) fue un ensayo de fase 3 que analizó la capacidad del tezepelumab para reducir los esteroides orales (OCS) en pacientes con asma corticodependiente, con independencia de los niveles de eosinófilos en sangre periférica. El estudio no cumplió el objetivo primario, es decir, la reducción porcentual de la dosis diaria inicial de OCS orales en la semana 48 sin perder el control del asma respecto al placebo. El problema principal de este estudio fue que en el grupo placebo se produjo una reducción de la dosis de esteroides inusualmente elevada. Sin embargo, se observó una razón

de probabilidades (*odds ratio*, OR) acumulativa significativamente superior en la población con recuentos basales de eosinófilos en sangre superiores a las células por microlitro. Todo ello ha llevado a la realización de un estudio adicional (NCT05274815, clinicaltrials.gov)

Finalmente, DESTINATION (MENZIES-GOW, 2023) es un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, realizado en adultos y adolescentes con asma grave no controlada provenientes de los estudios NAVIGATOR y SOURCE, destinado a evaluar la seguridad y tolerabilidad a las 104 semanas del tezepelumab. Los autores concluyeron que el tratamiento con tezepelumab fue bien tolerado a lo largo de los dos años del estudio y se observó una reducción mantenida en las exacerbaciones del asma.

Muy recientemente se ha aprobado el tezepelumab como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no estén adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

4.1.2. Itepekimab

El itepekimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 dirigido frente a la alarmina IL-33. La IL-33 se une a un receptor de membrana heterodimérico constituido por ST2 (IL-1RL1) y su correceptor, la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL1RAcP). En un ensayo conceptual de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes recibieron 300 mg de itepekimab, 300 mg de itepekimab más 300 mg de dupilumab, 300 mg de dupilumab o placebo a lo largo de 12 semanas; todos ellos administrados quincenalmente y por vía subcutánea (WECHSLER, 2021). El ensayo comprendió un período de cribado de 4 semanas de duración, seguido de un período de intervención de 12 semanas en el que se retiró progresivamente la medicación y un periodo ulterior de seguimiento de 20 semanas. El objetivo primario fue la pérdida de control del asma. Las monoterapias con itepekimab y dupilumab resultaron eficaces en el control del asma y el FEV1, siendo, en general, superior en el caso del dupilumab. Curiosamente, no se observaron efectos beneficiosos, con la combinación de ambos biológicos respecto al placebo.

4.1.3. Astegolimab

El astegolimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor ST-2. En un ensayo de fase 2b, el astegolimab (KELSEN, 2021), administrado por vía subcutánea cada cuatro semanas durante 52 semanas, redujo las exacerbaciones en comparación con el placebo a la dosis de 70 mg o 490 mg, pero no a la de 210 mg, sin mejorar la función pulmonar. Al estratificar los pacientes según los recuentos de eosinófilos (300 células/ μ l y 150 células/ μ l) la reducción de las exacerbaciones sólo se siguió observando con la dosis más baja y la más alta; en concreto, en los pacientes con <300 eosinófilos/ μ l la reducción de exacerbaciones fue de 35% y 54% para la dosis baja y la alta, respectivamente. En los pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μ l, la reducción de exacerbaciones fue del 42% tanto para la dosis más baja como para la más alta. Curiosamente, en el grupo con ≥ 300 eosinófilos/ μ L, ninguna dosis resultó significativamente superior al placebo. Estos resultados parecen sugerir que el astegolimab, a diferencia de tezepelumab, puede producir un menor beneficio en los pacientes con un fenotipo T2 alto. La inhibición del eje de la IL-33 podría ser más útil en pacientes con eosinófilos bajos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros objetivos, incluyendo la función pulmonar.

4.1.4. Otros compuestos

Dos ensayos clínicos de fase 1 están investigando la seguridad y eficacia del anticuerpo ASP7266, dirigido frente a TLP2R (identificadores de ClinicalTrials.gov: NCT05653479 y NCT05448651). Según se vayan desarrollando los ensayos, se podrá evaluar su potencial para el tratamiento de enfermedades en las que sea importante el eje TSLP-TSLPR.

Por otro lado, el eclelimalimab (CSJ117) es un fragmento de anticuerpo de inmunoglobulina G1/ λ , administrado por vía inhalatoria, que se une a la TSLP soluble y previene la activación del receptor de la TSLP (O'BYRNE; 2023). Se han completado un ensayo clínico de fase 1 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03138811) y tres de fase 2 (ClinicalTrials.gov: NCT04882124, NCT04410523 y NCT04946318). En un estudio doble ciego, controlado con placebo, el eclelimalimab resultó seguro y eficaz y redujo la broncoconstricción inducida por alérgeno, la eosinofilia en esputo y los niveles de FeNO en pacientes con asma atópica (GAUVREAU, 2023).

4.1.5. Comparaciones indirectas entre biológicos

Al no disponerse de estudios comparativos directos realizados con fármacos biológicos en el tratamiento del asma, se han realizado comparaciones indirectas de tratamientos utilizando diferentes enfoques (PAVORD, 2022). El principal problema de este tipo de estudios son los diferentes criterios de inclusión y exclusión. El más reciente de ellos (MENZIES-GOW, 2022), que empleó tanto la técnica del metanálisis en red como la de la comparación simulada de tratamientos, los autores incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados en los que se pudo emplear al menos una de las dos técnicas. Los autores concluyeron que el tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, y omalizumab presentaban una eficacia similar, sin diferencias en los riesgos relativos respecto a las exacerbaciones.

4.2. Nuevas moléculas para el tratamiento del asma

4.2.1. Imatinib

Los mastocitos son células tisulares de vida media larga que se han implicado en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y en la fase de broncoconstricción inmediata que sucede tras la exposición a un alérgeno. Estas células se distribuyen por las vías respiratorias y se ha observado que, en el asma, su número está incrementado e infiltran las fibras musculares. Se han correlacionado con la hiperreactividad bronquial y con la gravedad del asma (BRIGHTLING, 2002). El proto-oncogén *KIT*, que codifica un receptor de membrana con actividad tirosina cinasa y es esencial para el desarrollo y la supervivencia de los mastocitos, puede ser inhibido con el imatinib, un inhibidor de la actividad tirosina cinasa de KIT.

Se ha realizado un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en el que se empleó imatinib (200 mg diario durante 2 semanas, seguido después de 400 mg/día) en pacientes con asma grave no controlada, siendo el objetivo primario la hiperreactividad bronquial a los 3 y 6 meses de tratamiento (CAHILL, 2017). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo activo a los 6 meses, así como una reducción de los niveles de triptasa sérica y de los mastocitos de las vías respiratorias (esto último sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el activo). Los pacientes del grupo activo presentaron una mejoría numérica, aunque

no estadísticamente significativa, del número de exacerbaciones, del FEV1, del grosor de la vía respiratoria, del pico de flujo, y del control y de la calidad de vida. No se observaron diferencias en cuanto al recuento de eosinófilos, FeNO, LTE4 o PGD2. Los efectos secundarios más frecuentes fueron los calambres musculares y la hipofosfatemia.

4.2.2. Masitinib

El masitinib, al igual que el imatinib, es un inhibidor de tirosina cinasa que se administra por vía oral, e inhibe la actividad mastocitaria a través de c-Kit, así como la activación a través del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

En un reciente estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en adultos con asma grave no controlada con dosis altas de corticoides inhalados y LAMA más corticoides orales ($\geq 7,5$ mg/d) a los que se les administró masitinib (6 mg/kg/d) (DAVIDESCU, 2022), los autores concluyeron que el masitinib redujo el riesgo de exacerbaciones con un perfil de seguridad aceptable. La deducción de las exacerbaciones fue de un 35 % respecto al grupo placebo, que, en el caso de los pacientes que recibían una dosis de OCS >1000 mg/año, se elevó al 50-70 %, especialmente si presentaban eosinofilia. Se observó también una discreta mejoría de la función pulmonar, sobre todo en el grupo con eosinofilia, así como de la calidad de vida en la muestra global.

4.3. Compuestos administrados por vía inhalatoria en fases iniciales de desarrollo

Hay diversos enfoques terapéuticos, muy incipientes, para el abordaje del asma. Sin embargo, por cuestiones de espacio, no resulta factible abordarlos en esta revisión y se remite a los lectores a una revisión muy reciente (TROY, 2023). Baste citar como ejemplos compuestos como la ensifentrina (BJERMER, 2019), un inhibidor dual de las fosfodiesterasas 3 y 4; el velsecorat (PROTHON, 2022), un modulador no esteroideo con selectividad por el receptor de glucocorticoides; un anti-IL4RA administrado por vía inhalatoria (BRUNS, 2019); o un agonista del receptor de tipo *toll* 9 (TLR9) (PSALLIDAS, 2021).

5. Sumario

En los últimos tiempos se han realizado notables avances en el tratamiento del asma, particularmente desde la introducción de los biológicos. Existen datos que indican que se está avanzando de modo exponencial en la investigación de nuevos compuestos, con la introducción de nuevos biológicos, como el tezepelumab (en investigación también su administración por vía inhalatoria), que abre la era de inhibición de las alarminas. Se están estudiando también compuestos que inhiben la IL-33 o su receptor y otros. También se está explorando la introducción de moléculas pequeñas, como los inhibidores duales de fosofodiesterasas, de c-kit, moduladores del receptor de glucocorticoides o agonistas de TLR9. Todo ello contribuirá a la mejoría de una enfermedad que, en un porcentaje importante de pacientes, no está controlada, particularmente en el asma T2 baja.

6. Bibliografía

- 1) AGACHE, I. (2019). «Severe asthma phenotypes and endotypes», *Semin Immuno* 46:101301.
- 2) BJERMER, L. et al (2019). «Efficacy and safety of a first-in-class inhaled PDE3/4 inhibitor (ensifentrine) vs salbutamol in asthma», *Pulm Pharmacol Ther* 58, p.p. 101814
- 3) BRIGHTLING, C.E. et al (2002). «Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma», *N Engl J Med* 346, p.p. 1699-1705.
- 4) BRUNS, I.B. et al (2019). «Multiple ascending dose study of the inhaled IL-4Ra antagonist, AZD1402/PRS-060, in mild asthmatics demonstrates robust FeNO reduction and a promising clinical profile for the treatment of asthma», *European Respiratory Journal* 54:Suppl. p.p. 63.
- 5) BRUSSELLE, G.G. et al (2022). «Biologic Therapies for Severe Asthma», *N Engl J Med* 386, pp.157-171.
- 6) BUSSE, W.W. et al (2022). «Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2-5 in a large US patient cohort», *J Asthma* 59, p.p.1051-1062.
- 7) CAHILL, K.N. et al (2017). «KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma», *N Engl J Med* 376, p.p. 1911-1920.

- 8) CHUNG, K.F. et al (2014). «International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma», *Eur Respir J* 43, pp. 343-373.
- 9) CHUNG, K.F. (2018). «Diagnosis and management of severe asthma», *Semin Respir Crit Care Med* 39, pp. 91-9.
- 10) CORREN, J. et al (2017). «Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma», *N Engl J Med* 377, pp. 936-946.
- 11) DAVIDESCU L. et al ((2022). «Efficacy and Safety of Masitinib in Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: A Randomized Placebo-Controlled Trial», *J Asthma Allergy*, 15, p.p. 737-747.
- 12) DIVER, S. et al (2021). «Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial», *Lancet Respir Med* 9, pp. 1299-1312.
- 13) GAUVREAU, G.M. et al (2020). «Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma», *Expert Opin Ther Targets* 24, p.p.777-792.
- 14) GAUVREAU, G.M. et al (2023). «Inhaled anti-TSLP antibody fragment, ecelralimab, blocks responses to allergen in mild asthma», *Eur Respir J* 61, p-p- 2201193.
- 15) GEMA 4.4: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) (2018). Madrid: LUZÁN 5.
- 16) GEMA 5.2: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) (2022). Madrid: LUZÁN 5.
- 17) GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022). URL: <https://ginasthma.org>
- 18) KEHRKOF, M. et al. (2018). «Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population», *Thorax* 73, pp. 116-24.
- 19) KELSEN, S.G. et al (2021). «Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial», *J Allergy Clin Immunol* 148, p.p. 790-798.
- 20) MARTÍNEZ-MORAGÓN, E. et al (2009). «Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study», *Arch Bronconeumol*, 45, pp. 481-6.
- 21) MENZIES-GOW, A. et al. (2021). «Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma», *N Engl J Med*, 384, pp.1800-1809.

- 22) MENZIES-GOW, A. et al. (2022). «Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison», *J Med Econ* 25, p.p. 679-690.
- 23) O'BYRNE, P.M. et al (2023). «Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma», *Pulm Pharmacol Ther* 78, p.p.102184.
- 24) PAVORD, I.D. et al (2022). «Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma», *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, p.p. 410-419.
- 25) PÉREZ DE LLANO, L.A. et al (2016). «Cost effectiveness of outpatient asthma clinic», *Arch Bronconeumol* 2016 52, pp. 660-1.
- 26) PROTHON, S. et al (2022). «Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the selective glucocorticoid receptor modulator velsecorat (AZD7594) following inhalation in healthy volunteers», *Drug Des Devel Ther*, 16, p.p. 485–497.
- 27) PSALLIDAS I. et al (2021). «A phase 2a, double-blind, placebo controlled randomized trial of inhaled TLR9 agonist AZD1419 in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 203, p.p. 296–306.
- 28) QUIRCE, S. et al (2011). «Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain», *J Investig Allergol Clin Immuno* 21, pp. 466-71.
- 29) SILKOFF, P.E. et al (2019). «Three major efforts to phenotype asthma: Severe Asthma Research Program, Asthma Disease Endotyping for Personalized Therapeutics, and Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome», *Clin Chest Med* 40, pp.13–28.
- 30) TROY, M. et al (2023). «Recent advances predict a bright future for nebulizers», *Curr Opin Pulm Med* 29, p.p. 123-132.
- 31) VOORHAM, J. et al (2019). «Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma», *Allergy* 74, pp.73-83. 24.
- 32) WECHSLER, M.E. et al (2021). «Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma», *N Engl J Med* 385, p.p. 656-1668.
- 33) WECHSLER, M.E. et al (2022). «Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study», *Lancet Respir Med* 10, pp. 650-660.

SOBRE LOS AUTORES

Pedro Guardia Martínez

Jefe de Servicio y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Médico especialista en Alergología y Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a nivel Excelente.

Ha colaborado como autor en 10 libros y capítulos, así como en el desarrollo de guías clínicas españolas e informes técnicos sobre inmunoterapia y anafilaxia. Autor de más de 40 publicaciones indexadas en PubMed en revistas nacionales e internacionales de prestigio y de más de 200 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales del ámbito de la especialidad.

Amplia trayectoria investigadora siendo IP en proyectos con financiación competitiva: 2 FIS (ISCIII) y 2 Consejería de Salud. Miembro de de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Andaluza de Alergología e Inmunología Clínica (Alergosur) y Presidente de esta Sociedad entre 2017-2021 (Marzo), la European Association of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). Ha participado en el Comité de Inmunoterapia de la SEAIC durante 16 años, siendo su Presidente en cuatro de ellos. Actualmente vocal del Comité de Calidad de la SEAIC.

Alfonso Miranda Páez

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Hospital Quirón salud-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.

Alicia Habernau Mena

Doctora en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura.

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Formación vía MIR en el Hospital Regional Universitario Infanta Cristina de Badajoz. Médico Especialista Universitario en Nutrición Humana Básica y Clínica por la Universidad de Extremadura. Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Formación vía MIR en el Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Virgen del Valle (España) desde mayo de 2005 hasta junio de 2008. Coordinadora de la Unidad de Asma Grave. Miembro del Comité de Asma de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Grupo Asma Grave.

Ana María Carrillo Colmenero

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Radiodiagnóstico. Diploma Europeo de Radiología. Actualmente desempeña su labor profesional como radióloga en el Hospital Universitario de Jaén. 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 MIR 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. Colaboración en proyectos de investigación: algoritmo aprendizaje profundo en

el diagnóstico Covid-19 en radiografías de tórax (convocatoria 2020, Universidad Granada).

Carmen Ortiz Pegalajar

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Radiodiagnóstico. Título de Experto Universitario en imagen cardíaca y radiología de la mama y ecografía de cabeza, cuello y aparato locomotor. Máster universitario en actualización en Técnicas Diagnósticas y Terapéuticas en Radiología. Médico radiólogo en Hospital Universitario de San Agustín de Linares desde el 2021 (previamente en H. Universitario de Jaén). Autor/co-autor de varias comunicaciones regionales y nacionales en congresos de Radiología. Participación en el subcomité de enfermedades intersticiales durante su labor como FEA en el H. Universitario de Jaén.

Carmen María Escobedo Araque

Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Radiodiagnóstico. Título de Experto Universitario en imagen cardíaca y radiología de la mama. Máster universitario en actualización en Técnicas Diagnósticas y Terapéuticas en Radiología y en imagen clínica para Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Actualmente desempeña su labor como profesional como radióloga en el Hospital Universitario de Jaén. Autor/coautor de varias comunicaciones regionales y nacionales en congresos de Radiología. Participación actual en el subcomité de hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario de Jaén.

Luis Manuel Entrenas Costa

Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad de Extremadura (1990). Médico residente de Neumología (Hospital Universitario Reina Sofía, 1982-86). Facultativo Especialista de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía. Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Quirón Salud Córdoba. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba. Áreas de interés: asma grave, terapias biológicas, adhesión terapéutica. Publicaciones: <https://orcid.org/0000-0003-0664-5531>

Marta Entrenas Castillo

Licenciada en Medicina y Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba (2007-2013). Especialista en Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía (2015-2019). Neumóloga del Servicio de Neumología, Hospital QuirónSalud,

Córdoba. Másteres: Atención integral de la EPOC, Metodología de la investigación en ciencias de la salud, Integración y resolución de problemas clínicos en medicina. Experto Universitario: Contaminación y Enfermedades Respiratorias. Formación global en asma en centros de excelencia con acreditación de SEPAR (Proyecto ATE-NEA) (2019). Atención del paciente con asma grave (Programa PRECISION) (2018). 26 Publicaciones, 8 indexadas en PubMed, H-index 4, citas 572.

Isabel Fernández de Alba Porcel

Licenciada en Medicina y Cirugía. Alergóloga Hospital HLA Inmaculada, Granada. Médico Interno Residente Alergología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Profesora en el programa de Experto Universitario en nutrición, educación y seguimiento de los pacientes con patologías del sistema inmunológico por Universidad de Alcalá. Presidenta de la Comisión de Jóvenes Alergólogos (CAJMIR) de SEAIC. Vocal de alergólogos con menos de 5 años de experiencia de Alergosur. Miembro del programa de formación avanzada en asma “entusiAS-MAAdos”. Investigadora en el proyecto internacional ICD-11 code (World Allergy Organization) a través de la Universidad de Montpellier. Autora de numerosas comunicaciones científicas en congresos regionales, nacionales y europeos. Diversas publicaciones como autora y co-autora en revistas nacionales e internacionales.

Paloma Álvarez-Sala Caballero

Graduada en Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid 2011-2017. Formación Sanitaria Especializada en Alergología Sistema MIR en el Hospital Universitario 12 de octubre 2019-2023.

Autora de publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Integrante del Grupo de trabajo de Comisión de Jóvenes Alergólogos y Médicos Internos Residentes (CAJMIR de SEAIC).

Yulia Petryk Petryk

Licenciada en Medicina por la Universidad de Murcia: 2009-2016. Formación Sanitaria Especializada en Alergología Sistema MIR en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia durante período mayo 2018-mayo 2022. Actualmente desempeña su actividad profesional como Médico Especialista en Alergología en el Hospital Universitario del Vinalopó. Autora de publicaciones

en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Integrante del Grupo de trabajo de Comisión de Jóvenes Alergólogos y Médicos Internos Residentes (CA-JMIR de SEAIC).

Gerardo Pérez Chica

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Facultativo Especialista en Neumología. Jefe de Servicio del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Jaén. Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Secretario del comité de relaciones institucionales de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (periodo 2019-2021). 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. Ha sido Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC de la Asociación de Neumólogos del Sur (Neumosur) (periodo 2016-2022). Miembro de las Áreas de EPOC y ASMA de SEPAR y Neumosur. En los últimos 5 años, participación como investigador en 9 ensayos clínicos multicéntricos de EPOC, ASMA y COVID-19. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de capítulos de libro y publicaciones nacionales. Editor de la Revista Española de Patología Torácica. Revisor en la revista Open Respiratory Archives.

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. Acreditado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a nivel Excelente. Co-autor del Proceso Asistencial Integrado Asma 2012. Autor de múltiples 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. Tutor clínico en el Plan Tutorial de Prácticas Clínicas

de la Facultad de medicina de la Universidad de Granada. Presidente de la Comisión de Formación continuada y desarrollo profesional de la SEAIC. Vocal de la junta directiva de la SEAIC. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Hospital Universitario de Jaén. Vicepresidente 1º del Colegio Oficial de Médicos de Jaén.

Inmaculada Garbín Fuentes

Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada. Facultativo Especialista en Oftalmología. Premio Extraordinario de Tesis Doctoral. En los últimos 5 años ha sido tutora MIR y Subdirectora Médica del Hospital Universitario de Jaén. Actualmente desempeña su actividad profesional como Médico Especialista en Oftalmología en el Hospital Universitario de Jaén. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales y publicaciones nacionales.

Luz María Martínez Pardo

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de Granada. Especialista en Pediatría y áreas específicas. Actualmente desempeña su actividad profesional como Médico Especialista en Pediatría (Subespecialidad Neumología Pediátrica) en el Hospital Universitario de Jaén. Diploma de estudios avanzados de tercer ciclo dentro programa de Doctorado en Pediatría y Puericultura de la Universidad de Granada. Tutora clínica en el plan tutorial de prácticas clínicas de la facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Tutora de residentes de pediatría del H. Universitario de Jaén. Vocal de la comisión de docencia del H. Universitario de Jaén. Instructor /docente de cursos de reanimación cardiopulmonar pediátrica y neonatal. Autora de diversos capítulos de libro sobre asma bronquial. Autora de numerosos pósters/comunicaciones a congresos nacionales y regionales de Pediatría

Mariano Cubero Sánchez

Doctor en Medicina, Premio extraordinario de Doctorado. Especialista en Pediatría y sus áreas. 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 Codirector 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.

Inmaculada Gómez Garrido

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba (Septiembre 2009-Junio de 2015). Médico Interno Residente de Pediatría y sus áreas específicas en el Hospital Universitario de Jaén desde Mayo de 2016 hasta Mayo de 2020, con subespecialización en el campo de la Neumología Pediátrica. Desde entonces y hasta la actualidad, ejerce su labor asistencial como Facultativo Especialista del área de Pediatría en el Hospital Universitario de Jaén. Miembro de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP).

Ignacio Jesús Dávila González

Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Jefe del Servicio de Alergia del Hospital Universitario de Salamanca. Ha publicado más de 215 artículos indexados (índice h 45; 225 publicaciones; 6270 citas, Google Scholar). Sus principales campos de investigación son la genética y la epigenética de enfermedades alérgicas, poliposis nasosinusal, asma y alergia a medicamentos. También es presidente de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Es director de la unidad de investigación consolidada UIC 192 de la Consejería de Educación de Castilla y León. Director de la Investigación Reconocida (Alergología GIR) de la Universidad de Salamanca, y director clínico del área de Enfermedades Infecciosas, Inflammatorias y Metabólicas del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) y miembro del Comité de Investigación IBSAL. También es IP local del RETIC ARADYAL (RD16/0006/0019), de la RICORS Red de Enfermedades Inflammatorias (RD21/0002/0054) y miembro del Consejo de Investigación de la Universidad de Salamanca. Ha sido IP de múltiples proyectos y contratos competitivos nacionales y regionales, incluyendo FIS. Es editor asociado del Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, la revista española con mayor impacto en alergia (IF: 8.185), y revisor de varias publicaciones científicas D1. Ha sido conferenciante o presidente en más de 100 congresos y reuniones. Es miembro de la Academia Europea

de Alergología e Inmunología Clínica y Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Alergología e Inmunología Clínica. Ha participado como Editor de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). También es miembro de la Comisión Nacional de la Especialidad de Alergología y de la Unión Europea de Especialidades Médicas, sección de alergología. Habla inglés, francés e italiano, y puede hablar portugués y alemán elemental. Ha sido editor de las dos ediciones del Tratado de Alergología, el principal libro de texto sobre Alergología en español. Ha participado en más de 40 ensayos clínicos y estudios observacionales.

El asma bronquial es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación de las vías respiratorias que origina episodios de disnea sibilante y tos recurrentes, que afectan de forma significativa a la calidad de vida de las personas que lo padecen. Afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo la primera enfermedad crónica en la edad pediátrica.

A pesar de los avances significativos en el tratamiento del asma en las últimas décadas, 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).

El abordaje óptimo del asma implica una evaluación y control regular, el uso adecuado de los medicamentos, la identificación y evitación de los desencadenantes, la educación y empoderamiento del paciente y la comunicación eficiente entre el paciente y el equipo médico que lo atiende. Estas medidas pueden ayudar a garantizar un mejor control del asma y una mejor calidad de vida para los pacientes.