

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)



www.unia.es

Esta edición ha sido realizada con la colaboración de:

ESTEVE



Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo / Manuel Alcántara Villar (coord.) .—
Sevilla : Universidad Internacional de Andalucía, 2014

321. : il. col. ; 23 cm

ISBN 978-84-7993-255-8

1. Alergia 2. Asma 3. Olivos I. Alcántara Villar, Manuel, coord. II. Universidad Internacional de Andalucía, ed.
616.2

EDITA:
UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA
Monasterio de Santa María de las Cuevas.
Calle Américo Vespucio, 2.
Isla de la Cartuja. 41092 Sevilla
www.unia.es

COORDINACIÓN DE LA EDICIÓN:
Manuel Alcántara Villar

COPYRIGHT DE LA PRESENTE EDICIÓN:
Universidad Internacional de Andalucía

COPYRIGHT: Los autores

FECHA: 2014

ISBN: 978-84-7993-255-8

Índice

BLOQUE I

Manifestaciones clínicas de la alergia al polen de olivo 11

CAPÍTULO 1

Alergia al polen de olivo: Alérgenos y formas clínicas de la polinosis 13

CAPÍTULO 2

La rinitis polínica: manejo clínico y asociación con asma bronquial 29

CAPÍTULO 3

El síndrome oral alérgico en la polinosis 43

BLOQUE II

Factores que influyen en el control y la calidad de vida del paciente asmático con alergia al polen de olivo 53

CAPÍTULO 4

Factores que pueden desencadenar o empeorar el asma en el paciente con alergia al polen de olivo. ¿Cómo evitarlos? 55

CAPÍTULO 5

¿Están nuestros pacientes bien controlados? El uso de inhaladores es importante 83

BLOQUE III

Diagnóstico etiológico del paciente con alergia al polen de olivo 111

CAPÍTULO 6

¿Sensibilización ó alergia? 113

CAPÍTULO 7	
Diagnóstico basado en fuentes alergénicas y en componentes individuales	125
BLOQUE IV	
Pruebas funcionales en el diagnóstico y seguimiento del paciente con asma por sensibilización al polen de olivo	143
CAPÍTULO 8	
Pruebas de función pulmonar y de hiperrespuesta bronquial Peculiaridades en el paciente alérgico al olivo	145
CAPÍTULO 9	
Respuesta bronquial a agente indirecto, manitol	159
CAPÍTULO 10	
Evaluación de la inflamación. Óxido nítrico en aire exhalado	169
BLOQUE V	
Tratamiento farmacológico del paciente con asma por sensibilización al polen de olivo	185
CAPÍTULO 11	
Fármacos disponibles para el tratamiento del asma	187
CAPÍTULO 12	
Estrategias terapéuticas para alcanzar el control de nuestros pacientes	203
BLOQUE VI	
Las terapias biológicas en el tratamiento del asma por alergia al polen de olivo	213
CAPÍTULO 13	
Inmunoterapia con Polen de Olivo: Mecanismo de acción y manejo práctico	215

CAPÍTULO 14	
Nuevas perspectivas del tratamiento biológico en la alergia al polen de olivo	233
BLOQUE VII	
El manejo del asma por olivo en situaciones especiales	247
CAPÍTULO 15	
Peculiaridades del asma por sensibilización al polen de olivo en la edad pediátrica	249
CAPÍTULO 16	
¿Cómo manejamos el asma en la mujer embarazada?	257
CAPÍTULO 17	
Ejercicio físico y asma	267
BLOQUE VIII	
Manejo de las exacerbaciones en el paciente asmático con alergia al polen de olivo	275
CAPÍTULO 18	
Papel en la prevención de las exacerbaciones de los planes de acción contra el asma	277
CAPÍTULO 19	
Manejo de las exacerbaciones en el paciente asmático adulto con alergia al polen de olivo	289
CAPÍTULO 20	
Manejo de las exacerbaciones en el niño asmático con alergia al polen de olivo	305
Sobre los autores	315



Presentación

Manuel Alcántara Villar (Coord.)

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias, que afecta alrededor del 3 al 7% de la población adulta, siendo más frecuente en edades infantiles. No hay que olvidar que el 80% de todos los asmáticos lo son por causa alérgica y que el polen del olivo es la segunda causa de alergia respiratoria en España, tras las gramíneas. Jaén es la provincia más afectada, puesto que el 60 por ciento de su extensión está dedicado a su cultivo y el 95 por ciento de los alérgicos están sensibilizados al olivo. Resulta por tanto imprescindible, el conocimiento de los nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento del asma en el paciente con alergia al polen del olivo, por parte de los profesionales sanitarios implicados en la atención sanitaria a estos pacientes (Médicos de Familia, Pediatras, Médicos de Urgencias, Alergólogos, Neumólogos etc); así como la colaboración entre todos ellos, con objeto de mejorar de la calidad de vida de todas las personas (niños y adultos) que padecen la enfermedad.

Este libro no es más que un pequeño manual, en el que se realiza una puesta al día de los avances más recientes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente asmático con alergia al polen del olivo. El lector de esta obra, aprenderá a aplicar correctamente las exploraciones complementarias básicas para establecer un diagnóstico preciso, así como, los fármacos y medidas terapéuticas indicadas en cada caso.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento, a los autores de los distintos capítulos que componen esta obra, todos ellos con una gran experiencia clínica y conocimiento de la enfermedad asmática, así como, al personal del Servicio de Publicaciones de la UNIA, por el esfuerzo y tiempo dedicado en el proceso de maquetación. De igual forma, quiero agradecer a los laboratorios ESTEVE su inestimable colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la edición de esta obra.

Manuel Alcántara Villar
Coordinador



Bloque I

Manifestaciones clínicas de la alergia al polen de olivo



CAPÍTULO 1

Alergia al polen de olivo: Alérgenos y formas clínicas de la polinosis

Joaquín Quiralte Enríquez

Jefe de Sección de Alergia
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El olivo (*Olea europaea*) es un árbol originario de Asia menor, que desde hace más de 5000 años se cultiva en el área Mediterránea, en donde alcanza un gran importancia por su fruto, la aceituna y por el aceite, que de ella se extrae. El olivo pertenece a la familia botánica *Oleaceae*,

1. El monocultivar de *O. europaea* en Andalucía

El cultivo del olivo en España se concentra mayoritariamente en Andalucía, con casi el 60 % de hectáreas cultivadas. La difusión del olivo a lo largo del tiempo y del espacio mediterráneo, junto con otros aspectos botánicos y agronómicos del árbol como son la selección, la hibridación y la clonación han originado una elevada cantidad de variedades autóctonas en cada zona oleícola. En Andalucía, las variedades predominantes son el picual y la hojiblanca.

El periodo de polinización de *O. europea* comienza a finales de abril y concluye a primeros de junio; y generalmente, para una zona determinada, su duración no supera los 30 días. La polinización del olivo es entomófila, pero existe una importante polinización secundaria de tipo anemófilo, especialmente en zonas alta densidad de cultivares de olivo, condicionando la existencia de elevadas concentraciones atmosféricas, como ocurre en Andalucía. El inicio de la polinización es explosivo y está correlacionado con ciertas variables climáticas, como son la temperatura y la pluviosidad en las semanas previas a la floración.

Las flores del olivo son pequeñas, con 4 pétalos de color blanco amarillento y están agrupadas en racimos. Producen un polen de color amarillo, de 18-22 micras de diámetro, esferoidal, asoporar y trizonocolporado. El contorno ecuatorial es subtriangular, mientras el meridional es aproximadamente circular (FLORIDO 2000).

2. La aerobiología del polen de *O. europaea*

El polen de olivo es una de las causas más importantes de enfermedad alérgica respiratoria en el área Mediterránea. Es frecuente encontrar en la literatura una mayor prevalencia de sintomatología nasal y conjuntival causada por el polen de *O. europaea*, aunque este polen puede inducir, en zonas alta exposición, exacerbaciones epidémicas de asma entre últimos de abril y primeros de junio coincidiendo con los niveles máximos de polinización.

En zonas geográficas en donde el olivar es un monocultivo, la concentración de polen alcanza una cifra superior a 6000 granos/m³ hacia mitad de mayo, con

un pico secundario en torno a 2000 granos/m³ en la primera semana de junio, y con niveles entre 500 y 1000 granos/m³ durante al menos la mitad del periodo de polinización. Posiblemente, estos niveles de polen constituyen uno de los factores más determinantes en la exacerbación estacional de la rinitis y el asma en los pacientes sensibles a *O. europaea*.

En un estudio clásico, se demostró que concentraciones mayores de 50 granos/m³ de polen de gramíneas podrían ser consideradas elevadas, e inductoras de síntomas en pacientes sensibles a estos pólenes. (DAVIES 1973), Con una metodología similar, nosotros investigamos en Jaén, el umbral de concentración necesario para la aparición de sintomatología nasal y ocular en pacientes monosensibles a *O. europaea* (FLORIDO 1999). En este estudio, se observó una correlación significativa entre la magnitud de los escores clínicos medios y el conteo diario de polen de *O. europaea* durante los 2 años consecutivos que duró el estudio y, además, permitió determinar el umbral de polen necesario para inducir síntomas nasales, que fue extremadamente alto (400 granos/m³), comparado con otros modelos polínicos, lo que sugiere que el polen de olivo presenta una moderada alergenicidad. A pesar de ello, hasta un 30 % de pacientes con rinitis y asma estacional en este estudio presentaron una exacerbación asmática excepcionalmente intensa, que ocurrió con niveles superiores a 1000 granos/m³.

3. Los alérgenos de polen de *O. europaea*

La respuesta mediada por IgE frente al extracto completo de polen de olivo es muy heterogénea, observándose más de 20 bandas de diferentes pesos moleculares cuando se separa el extracto completo de polen por medio de una electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE).

En estos 18 últimos años, se han descrito y caracterizado 13 alérgenos de polen de olivo. La evaluación de cada alérgeno se establece en términos de análisis de estructura y secuenciación, con asignación a una familia de proteínas determinada con una probable función biológica y, sobre todo, con la demostración de una actividad inmunológica *in vitro* y, si es posible, *in vivo*. (Tabla 1)

Tabla 1. Alérgenos de polen de olivo: prevalencia IgE y familias de proteínas

	Prevalencia	Familia de proteínas
Ole e 1	55-90%	Inhibidor de tripsina
Ole e 2	24%	Profilina
Ole e 3	20-30%	Polcalcina
Ole e 4	80%	#
Ole e 5	35%	Cu/Zn superóxidodismutasa
Ole e 6	10-55%	CRISP*
Ole e 7	47%	Proteína de transferencia de lípidos
Ole e 8	5%	Polcalcina
Ole e 9	65%	1,3 β-glucanasa
Ole e 10	55-69.2%	CBM**
Ole e 11	55-75 %	Pectin metilesterasa

Algunos autores sugieren que Ole e 4 es probable que sea un subproducto de la degradación proteolítica de Ole e 9

* CRISP, cysteine-rich secretory proteins

** CBM, Carbohydrate-binding module family,

3.1. Ole e 1

Ole e 1 fue la primera proteína aislada y purificada del polen de olivo (VILLALBA 1993). Se expresa en el tejido polínico. Es la proteína más abundante en los extractos de polen de olivo. Es una glicoproteína polimórfica de peso molecular 18.5 kDa, Posee una única cadena poli peptídica posee 145 residuos que, además, presenta un sitio de N-glicosilación en la asparragina 111 y contiene en su secuencia 6 cisteínas cuya disposición forma tres puentes disulfuro

Ole e 1 es una proteína que muestra en SDS -PAGE un patrón complejo formado por dos bandas mayoritarias de 18.5 y 20 kDa, estando ésta última glicosilada. El componente glicosilado de este alérgeno ha sido aislado y purificado estando constituido por distintas glicofomas complejas y ricas en manosa. Este oligosacárido constituye un determinante alérgico importante (BATANERO 1996).

Ole e 1 es uno de los alérgenos mayoritarios del polen de olivo, con una prevalencia IgE estimada en un 70%, pudiendo diferir de un área geográfica a otra entre un 55% a un 90%. Ole e 1 pertenece a una gran familia de proteínas homólogas, en la que están incluidas las proteínas de otras Oleaceae: Fra e 1, Lig v 1, Syr v 1, así como otros alérgenos Ole e 1-like como Che a 1, Lol p 11, Pla l 1 y Phl p 11. Recientemente

se ha demostrado que los epítomos de Ole e 1 exclusivamente están presentes en los pólenes de Oleaceae (*Fraxinus*, *Ligustrum*, *Syringa*), y la presencia de IgE anti Ole e 1 en el suero de pacientes sensibilizados no conduce, por tanto, a reactividad cruzada con otros pólenes de familias taxonómicamente no relacionadas (como por ejemplo, Gramínea, Chenopodiaceae o Plantaginaceae) (PALOMARES 2006).

3.2. Ole e 2

El alérgeno Ole e 2 pertenece al grupo de las profilinas. Son proteínas fijadoras de actina, y constituyen una familia de proteínas que controlan ciertas funciones de las células eucariotas, entre ellas una participación activa en los procesos de movimiento citoesquelético celular, subyacente a múltiples fenómenos de motilidad.

Las profilinas son una familia de proteínas ampliamente distribuida cuya presencia se ha descrito en numerosos pólenes, alimentos de origen vegetal, látex, ameba, embrión de pollo e incluso en el hombre. Su ubicuidad, junto con su secuencia altamente conservada (un 70% entre las profilinas de origen vegetal), hace que hayan sido consideradas como un importante panalergeno causante de reactividad cruzada. Por ello, la mayoría de los pacientes primariamente sensibilizados frente a una profilina de una fuente concreta, podrían ser alérgicos a otras profilinas.

Ole e 2 ha sido purificada, aislada y secuenciada (LEDESMA 1998) Sus propiedades moleculares e inmunoquímicas no difieren de las de otras profilinas. Se ha detectado una prevalencia IgE del 24% (exclusivamente a través de inmunoblotting) para la profilina del olivo en pacientes alérgicos al polen de *Olea europaea* de zonas de baja exposición a este polen y se ha comprobado una importante reactividad cruzada con pólenes de Gramineae, *Betula verrucosa* y otras especies de la familia Oleaceae.

3.3. Ole e 3 y Ole e 8

La actividad bioquímica es una de las principales propiedades que permiten conocer el comportamiento de una proteína. Dos de los alérgenos del olivo son proteínas ligantes de Ca^{2+} : Ole e 3 y Ole e 8, debido a poseen un carácter funcional consistente en 12 residuos de aminoácidos consecutivos llamados EF-hand, formando un rizo conformacional que es capaz de enlazar iones de Ca^{2+} .

(BATANERO 1998, LEDESMA 2000) Ole e 8 contiene 4 de esos caracteres, mientras que Ole e 3 sólo contiene 2 de ellos.

Ole e 3 es una proteína de pequeño peso molecular (9.2 kDa) y ácida (pI 4.2-4.3) sin residuos aromáticos de tirosina o triptófano. La prevalencia IgE de Ole e 3 oscila entre un 20 un 30 % y la de Ole e 8 entorno a un 5 % en diferentes poblaciones de pacientes alérgicos al polen de olivo, pertenecientes a diferentes localizaciones geográficas. Consiste en una cadena simple de una longitud de 84 residuos que lleva asociados dos puntos de unión para el Ca²⁺ y que exhibe una alta similitud con proteínas de polen de *Phleum pratense*, presentando entre un 60% y un 95% de identidad entre ellas.

Todos estos alérgenos homólogos del polen se constituyen en una familia con una secuencia altamente conservada de proteínas ligantes de calcio, tipo *EF-hand*, para las cuales se ha propuesto el nombre de polcalcinas. Una importante propiedad de esta familia de proteínas, al igual que la descrita con las profilinas, es su alta homología en las secuencias de aminoácidos y en sus estructuras tridimensionales, que sin duda explica su impacto real en los procesos de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alérgicas de origen vegetal en donde están representadas (*Betulaceae*, *Oleaceae*, *Gramineae*, *Chenopodiaceae* y *Brassicaceae*)

3.4. Ole e 4

Ole e 4 es un importante alérgeno con elevada capacidad de unión a IgE (80%). Está constituido por una única cadena polipeptídica con peso molecular de 32 kDa y presenta al menos tres isoformas de pI entre 4,6 y 5,1.

Su función es desconocida y su segmento N-terminal no tiene homología con otras proteínas conocidas. Algunos autores han puesto en duda la existencia de este alérgeno, y sugieren que la proteína denominada Ole e 4 pudiera ser probablemente un subproducto de la degradación proteolítica de la 1, 3-beta glucanasa Ole e 9.

3.5. Ole e 5

Es un alérgeno minoritario o secundario con una frecuencia de unión a IgE del 35% y un peso molecular de 16 kDa. Tiene, al menos, cinco isoformas con puntos isoelectrónicos en el rango que va desde 5.1 a 6.5, similar a la Ole e1.

Los datos preliminares de análisis de la secuencia N-terminal demostraron un alto grado de homología con la enzima superóxido-dismutasa (SOD), (BUTTERONI 2005)

y recientemente este alérgeno ha sido clonado y expresado de forma completa en *E.coli* confirmándose que Ole e 5 es la primera Cu/Zn SOD identificada como un alérgeno en una fuente de polen. Debido a la ubicuidad de esta familia de enzimas, este alérgeno también podría jugar un papel relevante en los fenómenos de reactividad cruzada y la polisensibilización.

3.6. Ole e 6

Es el alérgeno más pequeño del polen del olivo. Es una proteína muy ácida (pI 4.2), compuesta de una cadena polipeptídica de 50 aminoácidos, con 6 residuos de cisteína en su estructura (TREVINO 2006) El peso molecular es de 5830 Da y presenta una frecuencia media de unión a la IgE del 15%.

Es una proteína CRISP, que es el acrónimo de *cysteine-rich secretory proteins*, una superfamilia de proteínas entre las que están incluidas el antígeno 5 de *Vespula spp* y el Sol i 3 de la hormiga roja.

3.7. Ole e 7

Ole e 7 fue identificada y purificada por Tejera et al en 1999 (TEJERA 1999). Es una proteína muy soluble, un polipéptido polimorfo de 88 aminoácidos con un peso molecular de unos 10 kDa y exhibe un alto grado de polimorfismo. Los anticuerpos frente a Ole e 7 aparecen con una frecuencia media de un 47 % en pacientes con polinosis por olivo, pero este valor se incrementa dramáticamente en poblaciones que están expuestas a altos niveles de este polen. Ole e 7 está compuesto de varias isoformas. La secuencia N-terminal (21 aminoácidos) de dos isoformas del alérgeno revela una homología limitada con las proteínas de transferencia de lípidos (PTLs) de otros tejidos vegetales.

3.8. Ole e 9

Ole e 9 es uno de los alérgenos mayores del polen de olivo, afectando a más del 65% de los pacientes alérgicos a este polen (HUECAS 2001). Esta proteína está incluida en el grupo 2 de las proteínas relacionadas con la patogénesis. Está formado por una única cadena polipeptídica glicosilada (434 aminoácidos) con peso molecular de 46 kDa. Tiene actividad 1,3-β-glucanasa y se ha demostrado que posee dos dominios independientes.

El dominio N-terminal (NtD) de Ole e 9 comprende alrededor de 320-350 aminoácidos, posee la actividad 1,3- β -glucanasa y, por ello, puede estar involucrado en los procesos de reactividad cruzada entre polen, látex y alimentos de origen vegetal. El dominio C-terminal (CtD) de Ole e 9 está formado por 101 residuos aminoácidos, y una de sus funciones, es su capacidad de unirse a 1, 3-betaglucanos. Recientemente, se ha dilucidado la estructura tridimensional de CtD Ole e 9,

3.9. Ole e 10

Ole e 10 es una proteína pequeña (10 kDa) y ácida (pI 5.8) que ha sido identificada como un alérgeno mayoritario del polen de olivo, con una prevalencia del 55% entre los pacientes alérgicos al polen de olivo, y que recientemente ha sido aislada y caracterizada (BARRAL 2004).

Ole e 10 muestra reactividad cruzada con Ole e 9, que podría estar explicada por la similitud de secuencia entre Ole e10 y el CtD Ole e 9. Sin embargo, los resultados de ELISA-inhibición mostraron diferencias detectables para la IgE específica, indicando que esas proteínas son inmunológicamente distintas. De hecho, varios sueros mostraron una respuesta IgE superior a Ole 10 que a Ole e 9, indicando que Ole e 10 es un alérgeno *per se*, y ambos pueden actuar como sensibilizadores primarios. Además Ole e 10 muestra reactividad cruzada con proteínas de otros pólenes, látex y alimentos vegetales cuyos extractos son capaces de inhibir la IgE de Ole e10.

Por tanto, Ole e 10 es el primer miembro de una nueva familia de alérgenos, denominada *carbohydrate (betaglucan)-binding module*, que muestra importante reactividad cruzada intra- e interespecies de gran relevancia en los síndromes polen-polen, polen-látex, polen-frutas y polen-látex-frutas (BARRAL 2005).

3.10. Ole e 11

Es una proteína de 342 aminoácidos con una masa molecular de 37.4 kDa y un pI de 7.8. El alérgeno ha sido identificado como una pectinmetilesterasa y mostró una baja identidad con otros miembros de esta familia presentes en la zanahoria (23%), naranja (25%) y tomate (24%), y una alta homología con el polen de *Salsola kali* (54%). Es un alérgeno mayoritario y su prevalencia fluctúa entre 55.9% y 75.6% en diferentes poblaciones alérgicas al polen de olivo. La alta exposición al polen de olivo en zonas de monocultivo no parecen influir en la prevalencia IgE a este alérgeno (SALAMANCA 2010).

3.11. Ole e 12

Es una isoflavona reductasa identificada en el polen de olivo en el año 2013 (GIMENEZ-LOPEZ 2013). Su implicación clínica es aún desconocida. A nivel estructural presenta una serie de residuos aminoácidos involucrados en el lugar catalítico de la enzima (Asn-Ser-Tyr-Lys), que son polimórficos y podrían tener un papel como epítomos B ó T.

3.12. Ole e 13

Es una taumatina, que ha sido aislada y caracterizada de la pulpa de la aceituna (PALOMARES 2008) Este alérgeno ha sido descrito como causa de una enfermedad respiratoria alérgica de origen ocupacional en un paciente que era técnico de mantenimiento de una almazara de aceite de oliva. La inhalación de aerosoles de esta proteína procedentes de la molturación de la aceituna para la extracción de aceite fue la causante de su proceso. Este hecho fue confirmado clínicamente mediante un test de exposición nasal con la proteína purificada verificándose su respuesta a través de una rinomanometría anterior activa.

4. Los principales vías clínicas en la polinosis por *O europaea*

La polinosis por *O europea* presenta un desarrollo clínico distinto que depende de la sensibilización específica a los diferentes alérgenos de *O europea*, y posiblemente, a cierto grado de susceptibilidad individual.

La alergia respiratoria (rinitis y/o asma) es la primera consecuencia clínica de una sensibilización al polen de olivo. Debuta generalmente en la infancia y en un porcentaje de casos relevante como monosensibilización. Sin embargo, primavera tras primavera, el pacientes va sensibilizándose a fuentes alérgicas polínicas complementarias que determinan un impacto clínico en la intensidad de los síntomas, en su duración y en la aparición en épocas en donde la polinización de *O europea* no es relevante. Las fuentes alérgicas más relevantes que se asocian al polen de olivo son, precisamente otros pólenes. Entre ellos destacan: el polen de gramíneas, el polen de *Cupressus arizonica* y *Platanus acerifolia* y el polen de *Salsola kali*. La cosensibilización puede existir en este itinerario clínico, pero en la mayoría de los casos, la sensibilización a otros pólenes se debe a que comparten IgE específica frente a panalérgenos comunes presentes en los diferentes fuentes alérgicas. Este síndrome polen-polen explica hasta el 90 % de la alergia respiratoria al polen de olivo. La monosensibilización mantenida en el tiempo a este polen es excepcional.

Hasta un 20 % de pacientes con síndrome polen-polen pueden desarrollar una alergia a alimentos de origen vegetal, generalmente frutas (**síndrome polen-frutas**). En un 97 % de los casos aparecen tras un periodo de evolución de la enfermedad respiratoria (el síndrome polen-polen). La forma clínica predominante es el síndrome oral por frutas. Las principales frutas implicadas son el melocotón, el kiwi y plátano. La alergia a alimentos determina un notable empeoramiento en la calidad de vida del paciente con síndrome polen-polen, especialmente relacionado con fenómenos de privación de ciertos alimentos. Además, debido a la naturaleza inmunológica de este síndrome que se debe a la sensibilización mediada por IgE frente a panalérgenos, es común que el paciente año tras año vaya involucrando nuevos alimentos de origen vegetal que determinan con el tiempo la evitación completa de grupos completos de alimentos de origen vegetal no procesados como son las frutas y algunas hortalizas.

Un subgrupo de pacientes con síndrome polen-frutas, pueden desarrollar una alergia secundaria al látex (**síndrome polen-látex-frutas**). La profilina del látex Heb v 8 está en la base del desarrollo de este síndrome, posiblemente debido a la reactividad cruzada entre las profilinas de las diferentes fuente alérgicas (polen y frutas).

5. Los alérgenos de O europea y su asociación con los fenotipos clínicos

Para que un proteína sea alérgica debe exhibir, al menos, 2 propiedades: en primer lugar, que sea capaz de inducir una respuesta inmunológica mediada por la IgE, lo cual implica una fase de sensibilización en donde existe la cooperación necesaria entre células dendríticas, células TH₂ y células B; y en segundo lugar, que determine una respuesta clínica en el individuo que está sensibilizado frente a ella. Para los clínicos, los alérgenos deben ser herramientas que nos ayuden a comprender la enfermedad respiratoria alérgica y, de forma especial, el modo de enfermar de nuestros pacientes (VILLALBA 2014).

La respuesta IgE frente al polen de olivo es extremadamente compleja. Esta alergodiversidad se pone de manifiesto, de una parte, con la observación de diferentes frecuencias de sensibilización (o prevalencias IgE) entre los 8 alérgenos estudiados (Tabla 1) y, de otra, con la demostración de patrones diferenciados de cosensibilización a diferentes alérgenos de olivo en un mismo individuo (QUIRALTE 2007).

Por otro lado, hay evidencias que sugieren que ciertos factores ambientales pueden tener un impacto en la prevalencia IgE frente a determinados alérgenos. Algunos

datos preliminares sugieren que ciertos alérgenos como el Ole e 2, el Ole e 6, Ole e 7, Ole e 9 y Ole e 10, se transforman en alérgenos mayoritarios en zonas de alta exposición al polen (QUIRALTE 2007).

Existen algunas evidencias que sugieren que los fenómenos de alergodiversidad que hemos analizado podrían jugar un importante papel en el desarrollo de los diferentes itinerarios clínicos de los diferentes síndromes relacionados por la polinosis.

5.1. El Ole e 10 es un marcador de asma bronquial

En un reciente estudio demostramos que la existencia de IgE anti-Ole e 2 se asoció de forma significativa a asma bronquial ($p= 0.04$, OR 2.2, CI 0.9-5.1) y la reactividad frente a Ole e 10 exhibió una asociación todavía más intensa ($p=0.007$, OR 3,8, CI 1.3-6.1), mientras que esta asociación no pudo ser detectada en los otros 4 alérgenos de polen de olivo testados en la misma población de pacientes: Ole e 1, Ole e 6, Ole e7 y Ole e 3 (QUIRALTE 2005 y 2007).

Por tanto, las sensibilizaciones frente a profilina de polen de olivo y frente a Ole e 10 están asociadas significativamente y de forma independiente a asma bronquial. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que la sensibilización a ambos alérgenos en un mismo individuo, tiene un efecto sinérgico y supone hasta un riesgo 4 veces mayor de desarrollar asma bronquial. Además, los pacientes con IgE anti-Ole e 10 presentan un mayor número de días de asma que el resto de los pacientes, con una mayor frecuencia de síntomas nocturnos, uno de los rasgos clínicos del asma moderado/grave.

5.2. Ole e 7 y el síndrome polen-frutas

La sensibilización a alimentos de origen vegetal puede ocurrir como consecuencia de una sensibilización primaria a algunos inhalantes como, por ejemplo, son los pólenes. El síndrome polen-frutas puede presentar un amplio espectro clínico en los pacientes polínicos, que varía desde síntomas restringidos exclusivamente a la mucosa orofaríngea, como es el síndrome oral, hasta aquellos otros que desarrollan urticaria generalizada, angioedema o anafilaxia.

En el año 2002, evaluamos los diferentes fenotipos IgE a alérgenos de olivo en pacientes que presentaban de forma concomitante una polinosis por *O europaea* y alergia a frutas.²² En este estudio se evaluaron 140 pacientes con alergia al polen de olivo, de los que 39 presentaban una alergia a alimentos de origen vegetal. Diecisiete de ellos, fueron diagnosticados en base a una clínica inequívoca de

anafilaxia, asociada a un prueba cutánea positiva al alimento implicado, y en los 22 restantes, con síndrome oral, se demostró una provocación oral controlada doble ciego frente a placebo positiva con diferentes frutas: melocotón, pera, melón, y kiwi (QUIRALTE 2007).

La sensibilización a Ole e 7, estuvo asociada significativamente a las formas clínicas más graves de alergia a alimentos. Sin embargo, los datos disponibles indican una limitada similitud con otras PTLs alergénicas contenidas en los alimentos de origen vegetal (como el melocotón, la manzana, la fresa, el albaricoque, la avellana y la naranja), por lo que este hallazgo clínico no puede ser explicado por la existencia de una reactividad cruzada significativa entre ambas fuentes alergénicas.

5.3. El Ole e 9 y Ole e 10: Dos alérgenos, tres itinerarios clínicos en la polinosis

En el año 2006 evaluamos el uso *in vitro* de los dominios recombinantes NtD y CtD de Ole e 9 en 33 pacientes alérgicos al polen de olivo y los clasificamos de acuerdo con sus perfiles de sensibilización (PALOMARES, 2006). Un 94 % de los pacientes (n= 31) fueron reactivos a algunos de los dominios. Un 79 % (n=26) presentó una respuesta positiva a rNtD, un 67 % (n=22) a rCtD y un 52 % (n=17) a ambos dominios. Hasta un 42 % de todos los pacientes estuvieron específicamente sensibilizados o bien a rNtD exclusivamente (un 27 %) o bien a rCtD (un 15 %).

Si hasta ahora hemos intentado, a lo largo de este capítulo, definir la alergodiversidad en el modelo de polen de olivo como una característica biológica propia que afecta a cada uno de los fenotipos clínicos relacionados con la polinosis, el Ole e 9, sin duda, da a este hecho una nueva e inesperada dimensión.

Hay evidencias que sugieren que las respuestas específicas frente a cada uno de los dominios de Ole e 9 pueden ser marcadores útiles de ciertos itinerarios clínicos de la enfermedad en, al menos, 2 poblaciones diferenciadas de pacientes.

El primer grupo de ellas, identifica a aquellos pacientes alérgicos al polen de olivo que están en riesgo de desarrollar alergia a alimentos de origen vegetal, debido a la existencia de sensibilización frente a rNtD Ole e 9, que es la parte de la molécula que presenta actividad 1, 3- betaglucanasa, y que muestra reactividad cruzada *in vitro*, por ejemplo, frente a tomate, patata, plátano y látex.

La segunda subpoblación de pacientes, es aquella que presenta una IgE anti-rCtD Ole e 9. Debido a que este dominio presenta una importante homología estructural (hasta un 53 % de identidad) y una elevada reactividad cruzada con Ole e 10, la sensibilización a rCtD Ole e 9 puede permitir identificar, del mismo modo que lo hace

Ole e 10, las formas clínicas más graves de enfermedad respiratoria (PALOMARES 2006).

El descubrimiento del Ole e 10 en el año 2005 nos ha permitido definir una nueva familia de proteínas que presenta una elevada reactividad cruzada con otras especies vegetales (BARRAL 2004, 2005). Ole e 10 podría estar involucrada como alérgeno candidato, junto con el NtD Ole e 9, en el desarrollo del síndrome polen-látex-frutas.

Este nuevo itinerario clínico dentro de la polinosis por *O. europaea*, que puede conducir al desarrollo de alergia al látex, se debe a que el Ole e 10 muestra tanto otros epítomos B frente a proteínas presentes en otros pólenes de la familia *Oleaceae*, *Gramineae*, *Betulaceae*, *Chenopodiaceae*, *Cupressaceae* and *Parietaria spp*, como también exhibe reactividad cruzada con el látex y ciertos alimentos de origen vegetal: kiwi, tomate, patata y melocotón.

Además el látex contiene alérgenos que muestran una homología estructural con otros contenidos en el polen de olivo como son: Hev b 8 (una profilina, como Ole e 2) y Hev b 10 (una Mn SOD, como Ole e 5) que podrían estar involucrados en fenómenos de reactividad cruzada adicionales en el síndrome polen-látex-frutas.

6. Bibliografía

- 1) FLORIDO, J.F., QUIRALTE, J. (2000). «Connotaciones etiopatogénicas del asma bronquial inducido por polen de olivo», En: Prieto L, ed. *Facetas Inéditas en Asma bronquial*, Madrid, Editores Médicos SA, pp. 289-304.
- 2) DAVIES, R.R., SMITH, I.P. (1973). «Forecasting the start and severity of the hay fever season», *Clin Allergy* 3, pp. 263-267.
- 3) FLORIDO, J.F. (1999). «High levels of olive pollen and clinical findings», *Int Arch Allergy Immunol* 119, pp. 133-137.
- 4) VILLALBA, M. (1993). «Amino acid sequence of Ole e I, the major allergen from olive tree pollen (*Olea europaea*)», *Eur J Biochem* 216, pp. 863-869.
- 5) BATANERO, E. (1994). «Glycosylation site of the major allergen from olive tree pollen. Allergenic implications of carbohydrate moiety», *Mol Immunol* 31, pp. 31-37.
- 6) PALOMARES, O. (2006). «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to *Oleaceae*», *Int Arch Allergy Immunol* 141, pp.110-118.
- 7) LEDESMA, A. (1998). «Olive pollen profilin. Molecular and immunologic properties», *Allergy* 53, pp. 520-526.

- 8) BATANERO, E. (1996). «Ole e 3, an olive-tree allergen, belongs to a widespread family of pollen proteins», *Eur J Biochem* 241, pp. 772-778.
- 9) LEDESMA, A. (2000). «Cloning, expression and characterization of a novel EF-hand Ca²⁺-binding protein from olive pollen with allergenic activity», *FEBS Lett* 466, pp. 192-196.
- 10) BUTTERONI, C. (2005). «Cloning and expression of the Oleaeuropaea allergen Ole e 5, the pollen Cu/Zn superoxidedismutase», *Int Arch Allergy Immunol* 137, pp.9-17.
- 11) TREVIÑO, M.A. (2004). «NMR solution structure of Ole e 6, a major allergen from olive tree pollen», *J Biol Chem* 279, pp. 39035-39041.
- 12) TEJERA, M.L. (1999). «Identification, isolation and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen», *J Allergy Clin Immunol* 104, pp. 797-802.
- 13) HUECAS, S. (2001). «Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-β-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity», *J Biol Chem* 276, pp. 27959-27966.
- 14) BARRAL, P. (2004). «A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and show intra- and inter-specie cross-reactivity», *J Immuno* 172 3644-3651.
- 15) BARRAL, P. (2005). «An olive pollen protein with allergenic activity, Ole e 10, defines a novel family of carbohydrate- binding modules and is potentially implicated in pollen germination», *Biochem J* 390, pp. 77-84
- 16) SALAMANCA, G. (2010). «Pectin methylesterases of pollen tissue, a major allergen in olive tree», *FEBS J* 277, pp. 2729-39.
- 17) JIMENEZ-LOPEZ, J.C. (2013). «Structural functionality, catalytic mechanism modeling and molecular allergenicity of phenylcoumaranbenzylic ether reductase, an olive pollen (Ole e 12) allergen», *J Comput Aided Mol Des* 27, pp. 873-95.
- 18) PALOMARES, O. (2008). «Airway disease and thaumatin-like protein in an olive-oil mill worker», *N Engl J Med* 358, pp. 1306-1308.
- 19) VILLALBA, M. (2014). «The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment», *Methods* 66, pp. 44-54.
- 20) QUIRALTE, J. (2005). «Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy», *Allergy* 60, pp. 360-365.
- 21) QUIRALTE, J. (2007). «Modelling diseases: the allergens of Olea europaea pollen», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17 Suppl 1, pp.24-30.
- 22) PALOMARES, O. (2006). «Allergenic contribution of the IgE-reactive domains of the 1, 3-beta-glucanase Ole e 9: diagnostic value in olive pollen allergy», *Ann Allergy Asthma Immunol* 97, pp. 61-65.



CAPÍTULO 2

La rinitis polínica: manejo clínico y asociación con asma bronquial

Joaquín Quiralte Enríquez

Jefe de Sección de Alergia
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

1. Introducción

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal y conjuntival, determinada por una reacción de hipersensibilidad, mediada en la mayoría de los casos por IgE, y exacerbada por la exposición ambiental a alérgenos. Es la primera causa de consulta en una Unidad de Alergia de España y la sexta causa más frecuente de asistencia al médico generalista en EEUU, con un consumo importante de recursos económicos y un coste social y personal con interferencia en las actividades habituales y el rendimiento laboral o académico.

Se asocia frecuentemente otras comorbilidades, entre las que destaca especialmente la rinosinusitis, la otitis media, el asma bronquial, la dermatitis atópica y a alergia a alimentos/fármacos. Hasta el 80 % de los pacientes asmáticos tienen rinitis alérgica. La rinitis alérgica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma bronquial. La rinitis alérgica, además, aumenta las posibilidades de hospitalización por una exacerbación

La prevalencia de la rinitis alérgica está en torno al 10-20 % de la población general, con un aumento significativo en la incidencia en las dos últimas décadas.

En nuestro medio, en el área mediterránea, el 70 % de los casos de rinitis alérgica aparece de forma episódica y estacional coincidiendo con la polinización de ciertas especies de árboles y plantas, como el olivo (Tabla 1). En el 30 % restante se asocia a sensibilizaciones a alérgenos de interior (especialmente ácaros del polvo doméstico y epitelios de mamíferos).

Tabla 1. Distribución de las sensibilizaciones a aeroalérgenos en un grupo de pacientes alergia respiratoria con atendidos en la Sección de Alergia del Hospital Virgen del Rocío

Ácaros del polvo	Dermatophagoides pteronyssinus	47.3 %
	Lepidoglyphus destructor	24.3 %
	Tyrophagus putrescentiae	14.9 %
Epitelios de mamíferos	Canis familiaris	29.7 %
	Felis domesticus	29.7 %
Pólenes	Olea europaea	73.0 %
	Phleum pratense	71.6 %
	Platanus acerifolia	40.5 %
	Artemisia vulgaris	36.5 %
	Salsola kali	39.2 %
Hongos	Alternaria alternata	27.0 %

2. Clasificación de la rinitis alérgica

En el año 2001, se publicó un documento de consenso basado en la mayor evidencia científica disponible, que se ha ido actualizando a lo largo de estos años: el documento ARIA (ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT IN ASTHMA), que incluye una propuesta de clasificación y, basándose en ella, una guía de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas (Van HOECKE 2014).

La clasificación de la rinitis en el documento ARIA se basa en dos criterios fundamentales: i) en la evaluación de los diferentes síntomas clínicos y su desarrollo temporal y ii) en aquellos otros, en los que se determina la afectación de la calidad de vida en el paciente debida a la existencia de rinitis (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica según ARIA (*allergic rhinitis and its impact in asthma*)

Criterios de clasificación	Tipo	Características clínicas
Según la duración de los síntomas	Intermitente	Síntomas presentes < 4 días a la semana ó ≤ 4 semanas consecutivas
	Persistente	Los síntomas están presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Según la gravedad de los síntomas	Leve	Ninguno de los siguientes ítems está alterado: a) Sueño b) Actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas c) Absentismo laboral o escolar d) Percepción negativa de los síntomas
	Moderada	Uno, dos o tres de los ítems anteriores están presentes
	Grave	Los 4 ítems están presentes.

3. Diagnóstico

3.1. Historia Clínica

El diagnóstico de la rinitis alérgica es esencialmente clínico. La historia familiar de atopia, la posible estacionalidad de los síntomas, la relación ambiental con la exposición a diversos mamíferos (perro, gato, caballo, hámster, etc) son datos clínicos con un elevado valor predictivo positivo en la sospecha de rinitis alérgica.

Se caracteriza clínicamente por la existencia de estornudos, rinorrea, bloqueo nasal, alteraciones del olfato, lagrimeo, prurito nasal, conjuntival y, a veces, orofaríngeo. En ciertas ocasiones, se asocia con astenia, fatigabilidad, irritabilidad e insomnio, que alteran profundamente la calidad de vida del paciente.

Estos síntomas-guía pueden clasificarse de acuerdo con el momento de la presentación y duración de síntomas (*perenne versus* estacional), y según la duración y la gravedad de los síntomas como ya hemos descrito en la Tabla 2.

3.2. Diagnóstico alérgico

El diagnóstico clínico de la rinitis polínica implica la búsqueda de la posible causa de esta enfermedad. Para realizar el diagnóstico etiológico disponemos de una serie de

procedimientos, entre los que destacan: las pruebas cutáneas, las determinaciones *in vitro* de IgE alérgeno específica y, en ciertos casos, los test de exposición inhalatoria nasal controlada con el alérgeno.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata constituye el método diagnóstico más sensible para detectar la alergia frente a los alérgenos inhalados (o aeroalérgenos). Las pruebas cutáneas de lectura inmediata tienen por finalidad demostrar la existencia de IgE específica en la piel frente al alérgeno testado (Tabla 3). Consiste básicamente en la aparición de una pápula, ocasionada por la liberación de histamina alérgeno-específica, rodeada generalmente de un área periférica eritematosa.

La técnica más utilizada en nuestro medio es el prick-test, que consiste en la punción de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota del extracto alérgico en solución acuosa.

En la Tabla 3, se recoge un ejemplo de batería estándar de aeroalérgenos utilizados en los pacientes durante la realización de pruebas cutáneas de lectura inmediata.

Tabla 3. Batería estándar de aeroalérgenos usada en las pruebas cutáneas de lectura inmediata (prick-test) en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Grupo alérgico	Nombre común	Nombre científico
Ácaros		Dermatophagoides pteronyssinus
		Lepidoglyphus destructor
		Tyrophagus putrescentiae
Insectos	Cucaracha	Blatellagermanica
Hongos		Alternariaalternata
		Aspergillus fumigatus
Epitelios de mamíferos	Perro	Canis familiares
	Gato	Felis domesticus
	Caballo	Equus caballus
Pólenes	Olivo	Olea europaea
	Hierba timotea (gramínea)	Phleum pratense
	Ciprés	Cupresus arizonica
	Falso plátano	Platanus acerifolia
		Artemisia vulgaris
		Salsola kali
	Palmera	Phoenix dactylifera
Otros		Anisakis simplex
	Látex	Hevea brasiliensis

La determinación de IgE específica frente a alérgenos es una prueba semicuantitativa, que sólo resulta extremadamente útil en el diagnóstico cuando: a) las pruebas cutáneas no se pueden realizar por imposibilidad de suspender un tratamiento concomitante o por existir una enfermedad cutánea extensa, o bien b) cuando la interpretación de las pruebas cutáneas, especialmente en el contexto de una polisensibilización, no nos permite hacer un diseño adecuado de la estrategia terapéutica, por lo que debemos apoyarnos en el uso de IgE específica frente a los alérgenos purificados para el diseño, por ejemplo, de la inmunoterapia.

Una historia clínica compatible y la existencia de test cutáneos positivos a pólenes es habitualmente suficiente para el diagnóstico clínico de la rinitis polínica. En ciertos casos, puede estar indicado reproducir los síntomas nasales en el hospital, de forma controlada, a través de un test de exposición inhalatoria nasal, que intenta reproducir la exposición natural al alérgeno causal. Generalmente se usa en I) estudios de investigación sobre nuevos alérgenos, o bien II) cuando existan discrepancias (o dificultades) en la valoración clínica de las pruebas cutáneas o la IgE específica frente a aeroalérgenos.

Generalmente la respuesta clínica debe medirse a través de un método objetivo de cuantificación. Los métodos más frecuentemente usados son aquellos dependientes del esfuerzo nasal inspiratorio como son el medidor de flujo pico nasal y la rinomanometría anterior activa, y aquel otro, más sensible y preciso como es la rinometría acústica. Este método permite un examen rápido, preciso y no invasivo de la cavidad nasal usando una técnica de pulso de sonido. Las reflexiones del pulso de sonido, producidas por cambios en el área de corte de sección dentro de la nariz, son procesadas informáticamente para proveer una imagen del área como una función de distancia dentro de la nariz. También se puede presentar información numérica como el área a ciertas distancias y volúmenes dentro de ciertos puntos en la nariz.

4. Tratamiento

El tratamiento en la rinitis polínica se basa en:

- A) la educación del paciente,
- B) la evitación del alérgeno, y
- C) la farmacoterapia (que incluye a las vacunas alérgicas) (BOUSQUET 2007).

Los principales grupos farmacológicos empleados en la rinitis alérgica aparecen reflejados en la Tabla 4.

Tabla 4. Principales grupos de fármacos usados en la rinitis alérgica.

Grupos terapéuticos	Subtipos	Nombre
Antihistamínicos	Orales	Cetirizina, levocetiricina
		Loratadina, desloratadina
		Bilastina
		Mizolastina
		Rupatadina
		Fexofenadina
		Canis familiares
	Felis domesticus	
	Tópicos	Azelastina
		Oxatomida
Levocabastina		
Glucocorticoides	Tópicos	Ketotifeno
		Beclometasona
		Budesonida
		Fluticasona
		Mometasona
Descongetivos nasales		Triamcinolona
		Oximetazolina
Antileucotrienos		Xilometazolina
		Montelukast

En la elección del tratamiento con fármacos se deben evaluar parámetros tales como la eficacia, la seguridad y el coste de los medicamentos, así como las preferencias de los pacientes, la intensidad de la enfermedad (Tabla 2) y la presencia de comorbilidades.

Posiblemente la comorbilidad que más impacto tiene en el abordaje terapéutico de la rinitis es el asma bronquial y el tratamiento de la rinitis alérgica puede mejorar algunos aspectos de la sintomatología del asma bronquial.

Los antagonistas del receptor H1 estabilizan una conformación inactiva del receptor de la histamina y actúan como agonistas inversos. Los antihistamínicos (orales y tópicos) mejoran los síntomas de la rinitis, especialmente los exudativos (estornudos, picor nasal, síntomas oculares, etc). Los antihistamínicos de segunda generación

tienen menos efectos secundarios y presentan algún efecto antiinflamatorio, aunque sea mínimo que puede contribuir en el efecto terapéutico final de estos fármacos

La rinitis polínica es una enfermedad inflamatoria. Por tanto, debemos reconocer a los glucocorticoides como los fármacos más eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica. La aplicación tópica proporciona una elevada concentración local de fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos sistémicos. Mejoran la totalidad de los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal y los síntomas oculares. Constituyen la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica persistente moderada o grave.

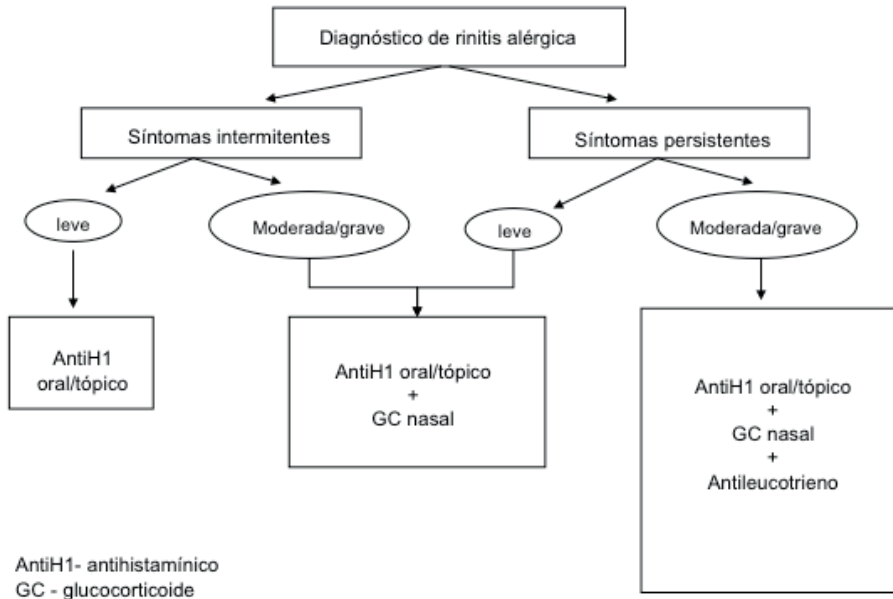
Los antileucotrienos son eficaces en la rinitis y conjuntivitis alérgica, mostrándose igual de eficaces que los antihistamínicos. El montelukast redujo significativamente las puntuaciones de los síntomas diarios de rinitis, las evaluaciones globales de la situación clínica y la calidad de vida, y mejoró el control del asma bronquial.

Las vacunas alérgicas son eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica causada por pólenes, ácaros y algunos epitelios de mamíferos, como el de caballo. Puede alterar el curso clínico de la enfermedad alérgica respiratoria, disminuyendo la incidencia de asma y evitando la aparición de nuevas sensibilizaciones a aeroalérgenos. Aunque es difícil establecer las claves para una inmunoterapia exitosa, posiblemente funcione mejor en niños y pacientes jóvenes, y su indicación debe considerarse según el fenotipo de enfermedad alérgica, su gravedad, el riesgo beneficio del tratamiento y la actitud psicosocial del pacientes/familia. Por supuesto, se recomienda el uso de la inmunoterapia como estrategia asociada a la farmacoterapia, el control ambiental y la educación en la salud y que sea mejor monocomponente (es decir, preferentemente diseñada frente a un único alérgeno).

Los efectos clínicos del control etiológico (es decir la inmunoterapia) se pueden resumir en a) la eficacia clínica en asma alérgica (fundamentalmente en niños); b) la eficacia en rinitis alérgica; c) el efecto sostenido a largo plazo; d) la prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas y e) el efecto preventivo del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica (PASSALACQUA 2007).

El tratamiento debe también incluir las recomendaciones de uso de los diferentes grupos de fármacos según la gravedad de la rinitis. En la figura 1, se describe el algoritmo simplificado del abordaje farmacológico basado en la guía ARIA.

Figura 1. El tratamiento de la rinitis alérgica (modificado de ARIA).



5. Una asociación consistente: la rinitis y el asma polínica

La alergia de polen se demuestra en el 80-90 % de niños asmáticos y en el 40-50 % de asmáticos adultos. Sin embargo, a pesar de estas cifras de alergia en el asma, no ha sido claramente establecido una relación causal entre la respuesta alérgica y el asma (PHILLIP 2007).

Los granos de polen son demasiado grandes para penetrar las pequeñas vía respiratorias distales donde el asma ocurre. Una hipótesis que puede explicar esta asociación clínicamente relevante y observable en el día a día de nuestras consultas, es que pequeños fragmentos citoplásmicos del polen sean inhalados y puedan ser responsables de la respuesta asmática en en pacientes con rinitis alérgica.

Los granos de polen se rompen dentro de las flores masculinas y emiten estos fragmentos citoplásmicos cuando los vientos u otras perturbaciones climáticas dispersan el polen.

Los fragmentos citoplásmicos de polen en la atmósfera pueden contener alérgenos que determinan el inicio de una respuesta inmune adaptativa que si puede llegar a la vía respiratoria distal y condicionar una respuesta inflamatoria,

Algunos ácidos grasos (como el linoleico, el linolénico y su metabolito: el octedecanol) han sido identificados en extractos acuosos del polen de *Phleum pratense* y del abedul. Estos metabolitos lipídicos tienen efectos funcionales semejantes a los leukotrienos, y aparecen generalmente en los primeros 30 minutos tras el contacto de los fragmentos de polen con la mucosa alérgica.

Los granulocitos contribuyen a la respuesta inflamatoria por la producción de radicales superóxidos a través de la nicotinamida adenina dinucleotido fosfato oxidasa (NADPH). Se ha sugerido, por ejemplo, que el polen de gramíneas tiene la suficiente actividad NADPH para provocar el reclutamiento de granulocitos y la producción de superóxidos, aún en ausencia de la respuesta inmune.

Si la NADPH oxidasa y los mediadores lipídicos contribuyen al desarrollo de asma, existen otros componentes en el polen que tienen un carácter antioxidante y antagonizan los radicales libres, que están contenidos en fragmentos de polen, u otros bioaerosoles inhalados. Podrían desempeñar un papel en la supresión de la respuesta de oxidante reactiva. Los antioxidantes en el polen son los flavonoides.

Otra fuente de partículas respirables en la atmósfera es aquella procedente de la combustión de los combustibles fósiles. Es posible que la interacción entre estas partículas antropogénicas y los alérgenos ocurra debido al depósito conjunto de ambos tipos de sustancias en las vías respiratorias. Los principales componentes de los gases derivados de la contaminación atmosféricos son partículas de carbón, hidrocarburos poli cíclicos y fenoles, que per se conducen a una amplificación en la respuesta del sistema inmune

Sin embargo y aunque exista este mecanismo, los gases atmosféricos pueden interactuar con el polen y sus fragmentos. En el modelo del polen del abedul, se ha demostrado que en un ambiente polucionado es posible que sufran un proceso de nitración y que esta modificación determina un aumento en su potencial alérgico. La nitración es un proceso químico general para la introducción de un grupo nitro en un compuesto químico mediante una reacción química. Los granos de polen absorben los metales pesados, el NO₂ y SO₂. Mientras que el NO₂ no tiene un efecto reconocido, el SO₂ deteriora la lixiviación del grupo 5 de los alérgenos de gramíneas. La lixiviación, o extracción sólido-líquido, es un proceso en el que un

disolvente líquido pasa a través de un sólido pulverizado para que se produzca la disolución de uno o más de los componentes solubles del sólido.

6. Bibliografía

- 1) VAN HOECKE, H. (2014). «Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice», *Int Arch Allergy Immunol* 163(2), pp.106-1.
- 2) BOUSQUET, J. (2006). «Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) », *Allergy* 61, pp. 1086-96
- 3) PASSALACQUA, G. (2007). «Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 119, pp. 881-91.
- 4) PHILLIP, E.T. (2007). «Links between Pollen, Atopy and the Asthma Epidemic», *Int Arch Allergy Immunol* 144, pp162–170.



CAPÍTULO 3

El síndrome oral alérgico en la polinosis

Joaquín Quiralte Enríquez

Jefe de Sección de Alergia
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

1. Introducción

El síndrome oral alérgico (SOA) es un término clínico que se usa para referirse a la existencia de síntomas locales en la mucosa oral y la faringe relacionados con el contacto directo del alimento, y que clínicamente se caracterizan por prurito orofaríngeo, palatino, labial y ótico, acompañado en ciertas ocasiones con angioedema labial y muy ocasionalmente, de ciertos síntomas locales graves, como el edema glótico (PASTORELLO, ORTOLANI 2010).

Los síntomas aparecen característicamente de forma inmediata (entre 1-5 minutos) después del contacto con el alimento y en cada nueva exposición a éste. Generalmente, los contactos recurrentes no determinan un agravamiento en los síntomas, ni en la evolución o el pronóstico de la enfermedad.

Es una enfermedad mediada por IgE y, por tanto, es diagnosticada a través de procedimientos que detectan esta inmunoglobulina como el prick-test o cualquiera de los procedimientos de detección in vitro de IgE específica. En estos últimos años, el SOA ha sido definido como una entidad clínica relevante a través de provocaciones orales doble ciego controladas con placebo y se han identificado, al menos en parte, los principales grupos de alérgenos implicados

El SOA ocurre esencialmente en sujetos atópicos, generalmente con polinosis. En el 97% de los casos, la alergia al polen antecede al desarrollo de este síndrome específico. Los adultos presentan SOA más frecuentemente que los niños, y las frutas y los frutos secos son los agentes más implicados.

El SOA se usa también como sinónimo para describir la asociación clínica entre la alergia a alimentos de origen vegetal y la alergia al polen, especialmente en el caso del polen de abedul: el síndrome polen-frutas.

El SOA puede ocurrir sin asociarse a ninguna alergia al polen en ciertos casos de alergia a frutas de la familia Rosaceae, en el caso del síndrome látex-frutas e, incluso, en el caso de alergia a alimentos de origen animal, como son el marisco y el huevo.

2. Clínica

Los síntomas de SOA ocurren inmediatamente al contacto del alimento vegetal con la mucosa orofaríngea. Posiblemente, este es elemento diagnóstico clave para llegar al diagnóstico e involucrar al alimento vegetal problema. En un 7 % de casos, los síntomas pueden aparecer después de los 30 minutos, pudiendo depender en algunos casos de la especie implicada.

Los síntomas consisten en una irritación intrabucal y labial, angioedema y pápulas y más raramente, lesiones vesiculares que aparecen en pocos minutos tras el contacto con el alimento. En algunos casos, se detecta asociado prurito ótico.

Los síntomas sistémicos pueden aparecer asociados al síndrome oral y se caracterizan por la existencia de síntomas nasooculares y/o asmáticos, urticaria y ocasionalmente anafilaxia. Un 15-21 % de pacientes presenta síntomas sistémicos asociados a SOA.

En un 80-90 % de los casos, el SOA presenta exclusivamente síntomas locales en la mucosa oral y labial, como por ejemplo ocurre en pacientes con polinosis por ambrosia (asociado a alergia a melón y plátano) y abedul (con alergia a manzana, fresa, pera y zanahoria). Existe, sin embargo, un síntoma local de intensidad grave que puede complicar el pronóstico del SOA, y ese es el edema glótico. Estos síntomas aparecen especialmente en el síndrome artemisia-apio- zanahoria y en relación con consumo de apio e incluso el consumo de miel. Hasta un 14 % de pacientes con SOA puede presentar al menos un episodio bien documentado de edema glótico en su evolución.

En casos extremadamente infrecuentes (en torno a 1 %), el SOA evoluciona rápidamente asociando síntomas sistémicos cada vez que ocurre la reacción, con exacerbaciones bronquiales evidentes, urticaria generalizada, angioedema e hipotensión sistólica. Las frutas implicadas en estos casos fueron: el melocotón, albaricoque, nuez, fresa, tomate, manzana, avellana y pera. Esta evolución, sin embargo, es excepcional en el síndrome polen-frutas y es extremadamente frecuente como cuadro de presentación de una alergia primaria a frutas sin polinosis asociada (CUESTA-HERRANZ 2010).

3. Cluster de hipersensibilidad en el síndrome polen frutas

La especificidad de la respuesta alérgeno – anticuerpo radica en el reconocimiento de pequeños segmentos de aminoácidos en las cadenas de estas proteínas (los epítomos). Basta por tanto, que dos proteínas presenten epítomos similares o que tengan una alta homología entre ellos, para que un mismo anticuerpo IgE pueda reconocer a ambas proteínas. Este fenómeno de reconocimiento de varios alérgenos por una IgE mono-específica es denominado, en sentido amplio, la reactividad cruzada entre alérgenos. Puede, y debe, ser documentada en el laboratorio por medio de experimentos que inhiben la captación de IgE (inhibición de ELISA, inhibición de la inmunodetección), Tras confirmar que ambos alérgenos comparten una capacidad común para detectar una misma IgE, el siguiente paso

consiste en determinar por medio de técnicas de biología molecular, la naturaleza y las estructuras de las proteínas causantes de este comportamiento biológico.

En algunas ocasiones, este reconocimiento conjunto de varios alérgenos a través de la IgE determina, no sólo fenómenos detectables en el laboratorio, sino que condicionan la aparición de síndromes clínicos muy definidos, caracterizados por una historia natural propia, una sintomatología característica y la implicación de diversas fuentes alérgicas de diferente naturaleza.

El estudio de estos síndromes se basa en la historia clínica de consumo y posible tolerancia a cada uno de los miembros de la familia en cuestión, con fecha posterior a la reacción que motivó la consulta. La historia clínica se complementa con pruebas in vivo e in vitro (las pruebas cutáneas con extractos comerciales y con alimentos no procesados y determinación de IgE específica) para demostrar las sensibilizaciones existentes. Por último y en los casos en que esté indicado, las pruebas de exposición oral con los alimentos en cuestión determinan bien la tolerancia o bien la reacción clínica a aquéllos alimentos a los que se ha demostrado la sensibilización

Desde el punto de vista clínico, los síndromes de alergia asociada entre aeroalérgenos y alimentos son de un diagnóstico y manejo muy complejos, ya que generalmente ambos grupos de alérgenos interactúan entre sí y se potencian clínicamente. Es esencial, por tanto, aprender a reconocer clínicamente estos síndromes, conocer los principales grupos de alérgenos y desarrollar una estrategia conjunta para abordar los problemas clínicos que generan, tanto a través de la inhalación, como de la ingestión de alimentos.

La aplicación de técnicas de biología molecular al estudio de estos síndromes clínicos ha permitido identificar distintas familias de alérgenos que reaccionan de forma cruzada, tanto en el reino animal como en el vegetal. Para definir a estos alérgenos responsables de la reactividad cruzada entre especies taxonómicamente muy alejadas entre sí, se ha acuñado el término panalérgeno. En general, los panalérgenos suelen ser proteínas altamente conservadas (es decir, muy similares entre diversas especies) y que desempeñan funciones muy similares: relacionadas por ejemplo con las proteínas de defensa, con el metabolismo del calcio o con proteínas musculares, entre otras funciones).

Los principales clusters de alergia a alimentos y pólenes han sido descritos desde la década de los 80.

Los más representativos son (EGGER 2006):

- 1) El síndrome abedul-frutas. Está caracterizado clínicamente por una alergia respiratoria al polen de abedul y de avellano asociado con alergia a alimentos

de origen vegetal como manzana, pera, apio, zanahoria, perejil, patata, avellana, kiwi y, menos frecuentemente, fresa y albaricoque

- 2) La alergia al polen de *Artemisia* puede estar asociada con alergia a apio, zanahoria y diversas especias.
- 3) La alergia al polen de gramíneas se ha asociado a alergia al kiwi, tomate, melón, sandía y naranja.
- 4) En Norteamérica, la alergia a la ambrosía se ha asociado a alergia al melón, la banana y algunos vegetales como la sandía, el calabacín y el pepino.

4. Aspectos básicos de alérgenos implicados

Hasta un 30 % de los pacientes polínicos pueden desarrollar alergia a alimentos de origen vegetal (especialmente frutas) a lo largo de su vida. La forma clínica más frecuentes de alergia a alimentos de origen vegetal en pacientes polínicos es el síndrome oral (es decir, la aparición de prurito orofaríngeo y labial de forma inmediata tras la ingestión de la fruta). Los alimentos implicados con más frecuencia son el melocotón, plátano, melón y kiwi, mientras que los pólenes habitualmente implicados en nuestro medio son las gramíneas. En más del 90 % de los casos, los síntomas respiratorios inducidos por el polen, preceden a la aparición de las reacciones a alimentos, sugiriendo que la sensibilización primaria es por vía respiratoria. En el norte de Europa, el polen de abedul es el principal causante del síndrome polen/frutas y la manzana es la fruta sistemáticamente asociada, aunque otros alimentos de origen vegetal (como la zanahoria, la patata y el kiwi) han sido implicados.

La diversidad clínica en el síndrome polen/frutas está relacionada con los panalérgenos responsables de estos síndromes. El panalérgeno causante del síndrome abedul-manzana es un alérgeno del abedul (*Betula verrucosa*, Bet v 1). El Bet v 1 es una proteína de defensa que se comporta como alérgeno principal del polen de abedul, habiéndose demostrado otros alérgenos homólogos a Bet v 1 en diversos alimentos vegetales como la manzana.

Las profilinas son unas proteínas del citoesqueleto de los eucariotas, ubicuas en el reino vegetal, a la cual pertenece el alérgeno 2 de abedul (Bet v 2). Si bien la profilina de abedul se comporta como un alérgeno menor, el paciente sensibilizado a Bet v 2 suele mostrar también pruebas cutáneas positivas a varios tipos pólenes de gramíneas y malezas, es decir, suele estar polisensibilizado.

Podemos encontrar 2 clusters de pacientes con alergias a las Rosáceas: Un patrón clínico que ocurre en las zonas de predominio del abedul (Centro y Norte de Europa)

donde la alergia a rosáceas se asocia a la polinosis de abedul. En este caso, la forma más característica de presentación es el SAO y los alérgenos mayores implicados son los homólogos del Bet v 1 (>90%), teniendo la profilina un papel de alérgeno menor (<20%).

Sin embargo, en la Europa Mediterránea (donde no existe el abedul), los alérgenos mayores implicados en la alergia a rosáceas son las PTL (>90%). En estos pacientes la afectación sistémica es frecuente, y cuando presentan una polinosis asociada (gramíneas) se detecta sensibilización a profilina en más del 50% de los pacientes.

5. Diagnóstico

La prueba cutánea (prick-prick) con el alimento vegetal no procesado es el método diagnóstico de elección en la alergia a alimentos de origen vegetal. De tal forma que la ausencia de sensibilización virtualmente descarta la alergia a un alimento determinado. Al contrario, la presencia de sensibilización a un determinado alimento (esto es especialmente frecuente en los alimentos de origen vegetal), puede no significar reactividad clínica y, en ciertos casos, debe seguirse de una prueba de exposición oral si se quiere determinar el probable rol clínico de este alimento. Por supuesto, el estudio alergológico descrito debe realizarse en unidades capacitadas para ello, es decir, que cuenten con el personal, la experiencia y los medios precisos para interpretar y tratar todo tipo de reacciones.

En general, la combinación de una historia clínica y el uso del prick-prick a alimentos de origen vegetal (en pacientes en los que su alergia ha sido confirmada mediante una provocación doble ciego controlada con placebo) presenta una sensibilidad del 95,5 %, un valor predictivo negativo del 96 %, una especificidad del 75 % y valor predictivo positivo del 75 % (MARI 2005)

Recientemente, se ha empleado la detección de IgE específica frente a componentes alérgicos por medio de un microarray. Esta técnica permite identificar la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a múltiples componentes alérgicos por medio de un ensayo semicuantitativo que proporciona el perfil de sensibilización de los pacientes. Por medio de esta técnica se pueden analizar las principales familias de alérgenos implicadas en la patogénesis del síndrome oral. Los componentes alérgicos son inmovilizados en un sustrato sólido en formato de micromatriz (portaobjetos) y reaccionan con la IgE específica de la muestra de suero del paciente. Después de eliminar la IgE no específica, aquellos componentes que reaccionan con el suero son detectados por un anticuerpo secundario (Anti-IgE humana) marcado con un fluorocromo. Tras la incubación, los anticuerpos anti-IgE marcados que no

se han unido se eliminan mediante un nuevo lavado. El procedimiento va seguido de la medida de la fluorescencia mediante un escáner de micromatriz. La intensidad de la señal fluorescente va del azul (menos intensa) al rojo (más intensa). Cuanto más elevado sea el valor de respuesta, más IgE específica habrá en la muestra.

6. Bibliografía

- 1) PASTORELLO, C.A., ORTOLANI, C. (2003). «Oral allergy Syndrome», In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*, 3th edition, Malden (MA), Blackwell Publishing, pp. 169-182
- 2) CUESTA-HERRANZ J, BARBER D, BLANCO C, CISTERO-BAHIMA A, CRESPO JF, ET AL (2010). «Differences among pollen-allergic patients with and without plant food allergy», *Int Arch Allergy Immunol* 153, pp.182–192.
- 3) EGGER, M. (2006). «Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view», *Allergy* 61, pp. 461-76.
- 4) MARI, A., BALLMER-WEBER, B.K., VIETHS, S. (2005). «The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5, pp. 267–273.



Bloque II

**Factores que influyen
en el control y la
calidad de vida del
paciente asmático
con alergia al polen
de olivo**



CAPÍTULO 4

Factores que pueden desencadenar o empeorar el asma en el paciente con alergia al polen de olivo. ¿Cómo evitarlos?

Maria Antonia Navarrete del Pino

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

De acuerdo con el consenso internacional GINA, el asma bronquial es un trastorno crónico inflamatorio de las vías aéreas en el que están implicados muchos elementos celulares. La inflamación produce una hiperrespuesta bronquial que determina episodios de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Los episodios de asocian por lo general con una obstrucción generalizada y variable del flujo aéreo que suele revertir espontáneamente o con el tratamiento.

Las exacerbaciones o crisis de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica). Se produce una disminución en el flujo aéreo respiratorio que se puede cuantificar y monitorizar midiendo la función pulmonar (PEF o FEV1).

Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos: las de instauración lenta, es decir, en días o semanas (más del 80% de las que acuden a urgencias), se deben frecuentemente a infecciones respiratorias altas o a un mal control de la enfermedad por mala adhesión al tratamiento. Y las de instauración rápida, producidas en menos de 3 horas, se deben a alérgenos inhalados, ingestión de fármacos, alimentos o estrés emocional.

La crisis de asma altera y modifica la vida del paciente y de las personas que le rodean. Su intensidad refleja la gravedad del cuadro clínico y condiciona la conducta y la actuación médico-sanitaria. En las últimas décadas ha mejorado el control del asma gracias a los avances en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad, así como al control de los desencadenantes.

Los factores desencadenantes son aquellos que actúan sobre el individuo asmático para provocar síntomas. Pueden ser múltiples, variando además el umbral de respuesta a un mismo agente entre distintos pacientes e incluso en el mismo paciente en diferentes momentos evolutivos. A parte de los propios factores causantes de la enfermedad, los alérgenos en este caso (el polen de olivo), los principales desencadenantes son:

- Infecciones respiratorias virales.
- Tabaco.
- Contaminantes ambientales.
- Factores meteorológicos.
- Ejercicio físico.
- Factores psicosociales.
- Aditivos: Sulfitos.

- Fármacos.
- Reflujo gastroesofágico.
- Rinitis.
- Rinosinusitis crónica y poliposis.
- Embarazo.
- Menstruación

2. Infecciones respiratorias

Las infecciones respiratorias constituyen una de las causas desencadenantes más frecuentes del asma bronquial. El resfriado común y la gripe son los desencadenantes más comunes.

Cualquier germen capaz de inducir una infección respiratoria de vías altas puede provocar una reagudización de asma, aunque generalmente están producidas por virus. El agente patógeno más importante en estos pacientes es el rinovirus. Otros virus involucrados pero en menor medida son influenza, parainfluenza y adenovirus.

Los mecanismos implicados parecen ser varios. Por un lado, las infecciones virales, además de afectar a los mecanismos de control neural de la vía aérea (estimulación colinérgica, estimulación de fibras C sensoriales, inhibición del sistema inhibitor no adrenérgico no colinérgico), activan diversas células que causan edema inflamatorio, obstrucción e hiperrespuesta bronquial. Este proceso puede determinar la aparición de cambios más o menos persistentes en la función de la vía aérea durante y tras la infección viral, pudiendo persistir la hiperreactividad bronquial hasta 2 y 7 semanas pasada ésta.

Por tanto, la respuesta inmune frente a las infecciones virales, aunque favorece la eliminación del virus de las vías aéreas, también contribuye a la obstrucción de las mismas y al agravamiento de los síntomas respiratorios en asmáticos.

Es menos importante el papel que juegan las infecciones bacterianas en el agravamiento del asma, resultando implicadas en la actualidad únicamente *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. La infección crónica de vías aéreas por *Chlamydia pneumoniae* está implicada en asma grave y de difícil control.

Además, las infecciones víricas pueden comportarse como agentes inductores de asma, jugando un papel muy importante en este sentido el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), particularmente en niños menores de dos años.

¿Cómo evitarlas?

Estas personas que padecen asma deben evitar las situaciones que puedan conducir a catarras, no exponiéndose a cambios bruscos de temperatura, corrientes de aire, ni permaneciendo cerca de personas con cuadros catarrales para evitar el contagio. Durante los periodos de epidemia (gripe) se debe evitar el transporte público. El lavado de manos es importante. El humo del tabaco favorece el contagio de los resfriados.

La vacunación antigripal (contra Influenza) cada año para el paciente asmático ha demostrado su seguridad. Actualmente, dentro de las recomendaciones del Ministerio de Sanidad respecto a la vacunación antigripal, están incluidos los niños mayores de seis meses y adultos con asma. Y aunque los beneficios de la vacunación no son concluyentes, la escasez de efectos secundarios hace que su utilización pueda ser recomendable, especialmente en aquellos casos de asma bronquial persistente moderada-grave.

3. Tabaco

El tabaco junto con las infecciones víricas constituyen los factores desencadenantes más relevantes del asma.

El tabaquismo se considera una enfermedad crónica y adictiva, siendo actualmente, en los países desarrollados, la causa aislada más importante de morbilidad y mortalidad prematura prevenible.

El humo del tabaco es el contaminante atmosférico doméstico más importante. Está compuesto por un gran número de sustancias, cada una de ellas con diferente efecto sobre el organismo.

- Nicotina, con propiedades psicoactivas y gran capacidad adictiva.
- Monóxido de Carbono (CO), responsable de la toxicidad cardiovascular.
- Irritantes, que son moléculas implicadas en la patología respiratoria aguda y crónica. Son fenoles, ácidos orgánicos, aldehídos...etc.
- Carcinógenos, como el alquitrán, benzopireno, nitrosaminas, aminas aromáticas, aldehídos, arsénico, cadmio...etc.
- Radicales libres, tóxicos por su efecto oxidante.
- Inductores enzimáticos.

Es un gran irritante para los bronquios de los asmáticos, existiendo evidencias claras sobre la asociación entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el

agravamiento del asma. Afecta, en mayor o menor medida, a todas las estructuras del aparato respiratorio, ejerciendo una acción perjudicial tanto en términos de morbilidad como en términos de mortalidad por asma. En un paciente alérgico al polen de olivo con asma, la exposición al humo de tabaco, ya sea por tabaquismo activo o pasivo, aumenta significativamente la morbilidad tanto en niños como en adultos, provocando:

- Síntomas más frecuentes y, por tanto, mayor consumo de medicación de rescate y recursos sanitarios.
- Síntomas más graves. Es factor del mal pronóstico en la agudización grave del asma, especialmente si precisan intubación y ventilación mecánica.
- Empeoramiento de la calidad de vida.
- Deterioro de la función pulmonar
- Disminución de la respuesta al tratamiento con resistencia al efecto terapéutico de los corticoides inhalados, debido al efecto inflamatorio ocasionado por el humo del tabaco.
- Mayor riesgo para padecer infecciones de vías respiratorias bajas, sinusitis e infecciones del oído medio.

Los mecanismos implicados en el daño del tabaco sobre la vía respiratoria son varios, aunque no se han podido determinar con exactitud. Produce inflamación crónica, vasodilatación, edema y contracción del músculo liso.

- En la mucosa respiratoria se produce una hipertrofia glandular y destrucción ciliar que facilita la colonización bronquial por gérmenes patógenos. Además, se puede alterar su permeabilidad por la exposición a sustancias vasoactivas presentes en el humo del tabaco.
- Cambios en el volumen y en las propiedades viscoelásticas del moco.
- En los bronquiolos respiratorios se produce una necrosis celular y un infiltrado inflamatorio agudo, que puede evolucionar a la fibrosis del tejido intersticial subyacente.
- Se producen cambios en el número, estructura y función de los macrófagos.
- Altera la naturaleza de la inflamación de las vías respiratorias asociada al asma, con liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que influyen en los mecanismos de acción a nivel molecular de los corticoides.

Estos cambios anatomopatológicos pueden desencadenar un descenso del diámetro de las vías respiratorias. Además, se desarrolla una hiperrespuesta bronquial por el efecto de vaso- y bronco-constrictor de algunas sustancias, que se ve favorecido por la mayor exposición a agentes broncoconstrictores debido al aumento de la permeabilidad del epitelio alterado. También, la alteración de los mecanismos de defensa pulmonar a distintos niveles (macrófagos, destrucción ciliar y alteración del moco) induce un aumento de la incidencia y gravedad de las infecciones respiratorias en estos pacientes. Y por último, la inflamación de la vía respiratoria ocasionada por el tabaco confiere una resistencia al efecto de los corticoides.

Así mismo, el tabaco también es un factor predisponente para el desarrollo de asma en los primeros años de vida, existiendo un mayor riesgo de desarrollar asma en niños de madres fumadoras.

¿Cómo evitarlo?

Hay que evitar no sólo que el paciente con asma fume, sino que esté en un ambiente contaminado por humo de tabaco de otros fumadores. Además, “fumar fuera” no es suficiente para limitar el daño. Es importante recordar que el humo se adhiere a la ropa, cabellos, tapiz del coche y muebles. Por ello es imprescindible motivar al fumador para que logre la deshabituación, así como promover un entorno libre de humo (vivienda, automóvil, trabajo, lugares públicos), siendo importante intervenir sobre la población más frágil, evitando que los adolescentes con asma comiencen a fumar y consiguiendo que las embarazadas abandonen este hábito, al menos durante el período de gestación.

La deshabituación tabáquica es un proceso con varias fases evolutivas. El identificarlas nos facilitará realizar una intervención más personalizada y rentable: Fase de recontemplación (el fumador se encuentra satisfecho y no se plantea dejar de fumar), contemplación (quiere dejarlo pero no de inmediato), preparación (toma la decisión de dejarlo), acción (se inicia la deshabituación) y mantenimiento (cuando lleva más de 6 meses de abstinencia). Ésta puede mantenerse indefinidamente o terminar en una recaída.

- En las fases de precontemplación y contemplación el consejo para el abandono del hábito tabáquico, que es la mínima intervención, es una de las actividades con mejor coste-efectividad. Se pretende que el paciente sea consciente de que tiene un problema y que puede contar con nuestro apoyo cuando decida resolver dicho problema.
- A los pacientes en fase de preparación, dispuestos a dejar de fumar, se les puede derivar a programas más intensivos que aumentan el éxito en el abandono del

hábito tabáquico, existiendo por último la posibilidad de derivar a Unidades de Tabaquismo.

- En la fase de acción se pondrá en marcha el plan de tratamiento propuesto en la fase anterior.
- Y por último se hará la prevención de recaídas durante la fase de mantenimiento.

La intención de dejar de fumar es determinante para el éxito, por lo que la motivación deber reforzarse durante todo el proceso.

La evidencia científica aconseja que se utilicen fármacos en todo paciente que desee realizar un intento serio por dejar de fumar, si no están contraindicados.

El tratamiento farmacológico utilizado para la deshabituación tabáquica es: tratamiento sustitutivo con nicotina, bupropión, vareniclina. Pero éstos son meras herramientas auxiliares para conseguir el cambio de conducta, lo facilitan pero no lo ocasionan.

Las técnicas más útiles para conseguir modificar la conducta son las conductuales y psicológicas. Por ello, se recomiendan los programas multicomponente, que incluyen diversas técnicas cognitivas y conductuales, unidas a tratamientos farmacológicos que faciliten la adquisición del cambio de conducta.

4. Contaminantes ambientales

El creciente desarrollo industrial y la combustión de carburantes de vehículos a motor en zonas urbanas, unido a un aumento de la población en dichas zonas, ocasionan un deterioro del medio ambiente con graves repercusiones sobre la salud, especialmente en patologías de las vías respiratorias. En los últimos 40 años, aproximadamente, se ha confirmado un aumento de las enfermedades alérgicas (asma, rinitis..), que se atribuye a los contaminantes ambientales, además de otras causas (teoría de la higiene, genética, disminución del tamaño de las familias..).

Especialmente afectados se encuentran los asmáticos, que incluso con valores de contaminación inferiores a los recomendados por la Agencia de Medio Ambiente, sufren exacerbaciones cada vez más intensas y frecuentes de su patología. De hecho, se sabe que la incidencia de asma es mayor en regiones desarrolladas debido en gran parte a las elevadas tasas de contaminación. La situación se agrava en el caso de los pacientes polínicos en época de polinización.

Por ello, en el asma alérgica no sólo es importante tener en cuenta los niveles de polen en el ambiente sino también los de contaminación, ya que ésta es capaz de multiplicar hasta por 27 la agresividad del polen.

Los contaminantes más directamente relacionados con el asma bronquial son los productos derivados de la combustión del petróleo y los humos emitidos por los automóviles y vehículos pesados que liberan principalmente partículas diesel (PM10, PM2.5), el dióxido de nitrógeno (NO₂) y el ozono (O₃). Son los denominados contaminantes tipo II, estrechamente vinculados a los procesos alérgicos y que amplifican la respuesta IgE. Además, están los contaminantes tipo I, procedentes de actividades industriales y calefacción de las viviendas, y que están especialmente representados por el humo negro y SO₂, inducen respuestas inflamatorias e irritativas de las vías respiratorias.

Diversos estudios demuestran la importancia de la exposición a estas sustancias irritantes como factores de agravamiento del asma en niños y adultos, por lo que es muy importante identificarlas y controlar las exposiciones. En España, actualmente, existe un conjunto de redes de vigilancia de la contaminación atmosférica, dependientes de las Comunidades Autónomas y Ayuntamientos, que miden valores de emisión de los principales contaminantes en áreas urbanas y zonas industriales. Estos datos son suministrados a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, que a su vez los remite a la Unión Europea.

La contaminación ambiental, además de incrementar la sintomatología respiratoria, también aumenta la susceptibilidad a las infecciones víricas, por lo que los enfermos asmáticos pueden presentar agudizaciones graves con las infecciones respiratorias cuando los niveles de contaminación son muy elevados.

4.1. Óxidos de Nitrógeno

Se clasifican en función de su oxidación en dióxido de nitrógeno (NO₂) y óxido nítrico (NO). El NO₂ es un gas tóxico, de color rojizo, a partir del cual se forma en la atmósfera el ácido nítrico, que da lugar a la lluvia ácida. El NO es un gas tóxico incoloro que reacciona con el ozono para formar NO₂.

Ambos proceden de procesos industriales y por el empleo de cualquier clase de combustible en todo tipo de motores, generándose mayor cantidad de NO₂ cuanto mayor sea la temperatura de combustión.

Además, el NO₂ es un contaminante habitual de interior de las viviendas, lo cual debe ser tenido en cuenta sobre todo en aquellos países donde se permanece la mayor parte del tiempo dentro de la casa. La concentración de NO₂ en las viviendas

está muy relacionada con el uso del gas como fuente de energía (cocina, estufas, calentadores, etc.)

Hay estudios que confirman que el NO₂ empeora la evolución de las personas asmáticas, potenciando su sensibilidad frente a aeroalergenos. Además, la exposición combinada a más de un contaminante hace que se potencien sus efectos, incrementando la liberación de mediadores proinflamatorios de las células epiteliales en sujetos asmáticos, en comparación con los sujetos no asmáticos, mostrando la mayor susceptibilidad de los asmáticos a estos contaminantes.

El efecto del dióxido de nitrógeno en el asma bronquial puede explicarse al producir un efecto oxidativo sobre las células epiteliales, alterándolas y aumentando los niveles de citocinas proinflamatorias, GM-CSF, IL-8 y TNF- α , responsables con su participación en las respuestas inmediata y tardía. Además, el NO₂ incrementa la expresión de IL-5, 10 y 13, lo cual se asocia al efecto adyuvante de este contaminante en la respuesta alérgica. También aumenta la expresión de ICAM-1 en el epitelio, lo que explicaría una mayor predisposición a infecciones víricas.

Al igual que los otros contaminantes, el NO₂ aumenta la respuesta bronquial durante el ejercicio.

4.2. Dióxido de azufre (SO₂)

Es un gas incoloro y con olor fuerte a altas concentraciones. Al combinarse con el agua en la atmósfera da lugar a ácido sulfúrico, dando lugar a la lluvia ácida.

Este contaminante deriva de la combustión de carburantes con cierto contenido en azufre (carbón, fuel, gasóleos), y de procesos industriales, centrales térmicas, tráfico de vehículos pesados y calefacciones de carbón y fuel.

Debido a su gran solubilidad, el SO₂ irrita principalmente las vías respiratorias superiores. La mucosa nasal elimina eficazmente la mayor parte del SO₂ que se inhala durante la respiración en reposo, pero durante el ejercicio físico moderado puede penetrar en la mucosa pulmonar. El SO₂ guarda una relación de dosis-efecto en la broncoconstricción, presentándose ésta en los primeros minutos de la exposición. Una persona que no tenga asma puede tolerar una concentración más alta de SO₂.

4.3. Ozono (O₃)

El ozono troposférico o también llamado ozono ambiental es un potente oxidante, y uno de los contaminantes más importantes de las ciudades soleadas y con altos niveles de contaminación. El ozono puede ser transportado a grandes distancias por los vientos, por lo que puede encontrarse a elevadas concentraciones en zonas rurales en las que no existen precursores de ozono.

Es producto de reacciones fotoquímicas entre varios óxidos de nitrógeno, compuestos orgánicos volátiles y rayos ultravioletas. Por tanto, la formación de ozono dependerá de las condiciones meteorológicas, siendo mayor con altas temperaturas, luz solar y vientos suaves.

El ozono tiene un potente efecto oxidante en las vías respiratorias, provocando una respuesta irritativa en forma de tos, opresión retroesternal, dolor en la inspiración y descenso de FVC y FEV₁. Hay trabajos que demuestran cómo la exposición a ozono reduce la cantidad de alérgeno necesaria para provocar un descenso del FEV₁, respecto a la inhalación de aire no contaminado. Además, concentraciones bajas de ozono asociadas a ejercicio físico, limitan también las funciones pulmonares, pudiendo persistir este efecto hasta 3 días después de provocado el estímulo.

Los mecanismos por los que el ozono altera la respuesta inmediata a los alérgenos no están claros. Por otro lado, el ozono provoca inflamación neutrofílica, dando lugar a radicales libres de oxígeno, con efectos citotóxicos que causan estrés oxidativo en los tejidos. Además, el ozono aumenta la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, facilitando una mayor permeabilidad a los alérgenos.

Al igual que con el dióxido de nitrógeno, la exposición combinada a ozono y SO₂, induce un discreto descenso del FEV₁.

4.4. Partículas

Son aquellas partículas presentes en el aire de tamaño suficientemente reducido, de forma que permanecen más tiempo suspendidas en el ambiente, dependiendo de su tamaño, composición, vientos, lluvia o humedad atmosférica.

Las partículas menores de 10 µm (PM₁₀) son las que tienen capacidad, en su mayoría, de alcanzar la vía aérea y producir problemas respiratorios. La principal fuente de emisión de estas partículas está constituida por las emisiones procedentes

del tráfico rodado, pero también son fuentes la combustión de madera, carbón y otros carburantes, plantas industriales, agrícolas, etc.

Destaca la importancia de las partículas de escape diesel (PED), procedentes del tráfico vehicular, de la combustión de motores diesel, constituyendo el 90% de las partículas ambientales. Están formadas por un núcleo de carbón sobre el que se depositan múltiples componentes orgánicos diferentes de alto peso molecular.

La dosis depositada en el pulmón depende de su concentración en el aire inhalado y de su tamaño. Las partículas con un diámetro $<$ de $5\ \mu\text{m}$ alcanzan los alvéolos y se depositan en ellos, mientras que las $>$ de $5\ \mu\text{m}$ se quedan en las vías superiores, siendo eliminadas por el aclaramiento mucociliar.

Se ha demostrado que la interacción de pólenes y PED potencia la alergenicidad de los pólenes. Estas partículas tienen una gran afinidad para unirse a alérgenos polínicos, favoreciendo a nivel atmosférico la formación de aerosoles de partículas contaminantes-partículas polínicas, sirviendo de transporte a las partículas polínicas hasta las vías respiratorias, provocando la crisis de asma.

Las PED pueden potenciar los procesos alérgicos de forma directa actuando sobre las células B (aumenta la síntesis de IgE), o indirectamente a través de la producción de citocinas TH2. Además, estas partículas disminuyen el aclaramiento mucociliar, permitiendo la persistencia del alérgeno en la mucosa y facilitando la respuesta inmune. Sin embargo, esta amplificación de la respuesta inflamatoria por las PED no es igual en todos los individuos; se ha demostrado que un 15-20% de las personas están genéticamente predeterminadas a una mayor respuesta alérgica por las partículas diesel. Esto se explica por la actuación de estos contaminantes a través de su capacidad oxidativa y la existencia de genes reguladores de proteínas con función antioxidante.

Además de estos efectos descritos, las PED también afectan a la hiperreactividad bronquial en personas asmáticas.

4.5. Compuestos orgánicos volátiles

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) son contaminantes del aire y cuando se mezclan con óxidos de nitrógeno, reaccionan para formar ozono a nivel del suelo (o troposférico).

Los COV se liberan durante la quema de combustibles, como gasolina (el transporte es una de las principales fuentes de emisión de COV), madera, carbón o gas natural. Además, muchos COV se usan comúnmente en disolventes de pintura y de laca, repelentes de polillas, aromatizantes del aire, materiales empleados

en maderas, adhesivos, plásticos, sustancias en aerosol, disolventes de grasa, productos de uso automotor y disolventes para la industria de lavado en seco.

Ejemplos de compuestos orgánicos volátiles son formaldehído, clorobenceno, disolventes como tolueno, xileno, acetona, y percloroetileno (o etractoroetileno), el principal disolvente usado en la industria de lavado en seco. El formaldehído alcanza concentraciones mucho mayores en los espacios interiores que en el exterior y sus fuentes principales son los pegamentos de alfombras, tapices, muebles, adhesivos, aislantes, resinas, barnices, cosméticos, material aglomerado, juguetes y otros adornos y es, además, un componente del humo del tabaco. Su principal efecto es irritativo de las mucosas de las vías aéreas.

Tabla 1. Contaminantes ambientales

Tipo de contaminante ambiental	Fuentes de emisión
COMPUESTOS DEL NITRÓGENO	Empleo de cualquier clase de combustible en todo tipo de motores, procesos industriales, cocinas, calefacciones, estufas. A mayor temperatura de combustión, mayor producción de NO ₂ .
COMPUESTOS DEL AZUFRE	Combustión de carburantes con contenido en azufre (fuel, carbón, gasóleo), procesos industriales, centrales térmicas, tráfico de vehículos pesados, calefacción carbón y fuel.
OZONO	Reacción fotoquímica entre óxidos de nitrógeno, COV y rayos ultravioleta.
PARTÍCULAS	Tráfico rodado (PED). Combustión de leña y combustibles (gasolina, carbón o gas natural). Plantas industriales, agrícolas.
COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES	Combustión carbón, madera, gasolina o gas natural. Disolventes de pinturas, pegamentos, resinas, adhesivos, aerosoles, alfombras, tapices, muebles, industria lavado en seco... etc.

¿Cómo evitarlos?

Contaminación del aire interior. Las dos acciones fundamentales para disminuir la contaminación del aire interior son: el control de la fuente que emite los contaminantes y la ventilación. Se recomiendan las siguientes medidas:

- Restringir el uso de productos y materiales que emitan olores fuertes y sustancias irritantes, como: aromatizantes del aire en aerosol, polvo de tiza, productos

de limpieza, aerosoles para el cabello, insecticidas en aerosol, insecticidas en aerosol, vapores de pintura, humo, perfumes fuertes, polvo de talco, etc.

- Practicar una limpieza adecuada para evitar la presencia de partículas aerotransportadas.
- Instalar un ventilador extractor de aire cerca de las fuentes que emitan olores fuertes o contaminantes.
- Ventilar bien las áreas donde se utilicen electrodomésticos que queman combustible.
- Asegurarse que las puertas de las estufas de leña cierren bien.
- Seguir las instrucciones del fabricante cuando se utilicen calentadores portátiles o estufas de queroseno que no tengan extractor.
- Verificar que las chimeneas tengan una ventilación adecuada para sacar el humo.
- No utilizar nunca una estufa de gas para calefacción.
- Abrir las ventanas, sobre todo cuando haya fuentes contaminantes funcionando. Esta medida habrá que contemplarla según los niveles de polen o contaminación atmosférica que haya en ese momento.
- Los padres que trabajan cerca de cualquier sitio que despiden un fuerte olor a químicos o pinturas u otras sustancias tóxicas deben cambiarse de ropa antes de volver a la casa.

Contaminación atmosférica, fundamentalmente el ozono y la materia particulada, pueden agravar el asma. Hay diferentes formas de disminuir la exposición a dicha contaminación:

- Vigilar la calidad del aire y reducir las salidas a la calle cuando el índice de contaminación sea alto.
- Evitar el contacto prolongado con emisiones vehiculares y de diesel. Por ejemplo, el caso de los estudiantes expuestos a los autobuses escolares estacionados con los motores encendidos.
- El aire acondicionado y los filtros de aire (filtros HEPA) ayudan a mantener limpio el aire del hogar.
- Aconsejar al niño a permanecer lo más lejos posible de los autobuses escolares y de los camiones en funcionamiento.
- Realizar actividades al aire libre cuando los niveles de ozono sean menores, generalmente por la mañana.
- Plantearse la mudanza a otra localidad menos contaminada, si es posible.

5. Factores meteorológicos

Aunque no está claro un efecto directo de los factores meteorológicos sobre los pacientes asmáticos, parece evidente que éstos puedan influir de manera indirecta, alterando los niveles de contaminación y las concentraciones de aeroalergenos.

5.1. Temperatura

Los descensos bruscos de la temperatura ambiental y los ambientes gélidos están asociados con exacerbaciones asmáticas. La inhalación de aire frío y seco, especialmente durante el ejercicio físico o la hiperventilación que, a través del enfriamiento y la pérdida de agua de unas vías respiratorias hiperreactivas provoca, en los sujetos asmáticos, crisis de asma, descenso de la función pulmonar y aumento del número de visitas a urgencias.

Sin embargo, no siempre el frío es el problema más importante, sino sus efectos indirectos. Junto al tráfico vial, la calefacción por combustión a leña durante los días fríos aumenta la contaminación ambiental, además de contribuir a la exposición de cambios bruscos de temperatura. También, los continuos resfriados durante el invierno contribuyen al incremento de las exacerbaciones.

El aire cálido también puede desencadenar síntomas asmáticos en algunas personas. En ciertas áreas, el calor y la luz solar se combinan con los contaminantes, creando ozono a nivel del suelo (O₃), que puede ser un potente desencadenante del asma.

5.2. Presión atmosférica

Los cambios barométricos bruscos se asocian con el aumento de los síntomas respiratorios. Hay evidencias que señalan tanto las bajas presiones como los periodos de altas presiones como posibles desencadenantes de crisis asmáticas.

5.3. Humedad ambiental

Cuando el polen se expone bruscamente a un cambio atmosférico con humedad ambiental elevada, puede producirse la liberación masiva de los gránulos citoplasmáticos, llegando a alcanzar cantidades de hasta 400 partículas por espora polínica. Esta multiplicación alérgica de los pólenes es la responsable del empeoramiento de los pacientes en los días de lluvia suave.

También se ha descrito la existencia de epidemias de crisis asmáticas en los días de niebla, en los cuales el aire está más saturado de vapor de agua. Además, la niebla puede contribuir a un empeoramiento del asma, de forma indirecta, al aumentar la contaminación atmosférica.

5.4. Tormentas

Los alérgicos a los pólenes suelen reactivar su asma con las tormentas de verano. Las tormentas se forman por la presencia de nubes del tipo cumulonimbos (nubes de gran desarrollo vertical, internamente formadas por una columna de aire cálido y húmedo que se eleva en forma de espiral), que se desarrollan cuando en la atmósfera se producen fuertes corrientes de aire ascendente, al existir una masa de aire frío en las capas altas de la atmósfera y un sobrecalentamiento. Estas intensas corrientes de aire realizan un barrido de los granos de polen hacia las capas altas de la atmósfera. A medida que asciende el aire se enfría y se condensa, formando gotas de agua o granizo. Esta humedad produce una rotura osmótica del grano de polen y se liberan las partículas submicrónicas, que descienden con las corrientes de aire frío que viajan hacia la superficie terrestre, haciendo que las personas alérgicas inhalen un aire muy cargado de alérgenos polínicos, provocando epidemias de asma.

También se ha encontrado una relación directa entre el aumento de la concentración de ozono durante las tormentas y los agravamientos del asma.

5.5. Viento

El clima ventoso, que levanta y remueve el polen, también puede ocasionar reagudizaciones asmáticas.

¿Cómo evitarlos?

- Evitar cambios bruscos de temperatura, ya que se necesita un tiempo para que el bronquio se aclimate al cambio y se adapte a las nuevas condiciones de temperatura y humedad.
- No disponer de calefacción en las zonas frías, o usarla en exceso es perjudicial, ya que los bronquios son muy sensibles a los cambios bruscos de temperatura.
- Respirar por la nariz, ya que la mucosa nasal es la encargada de acondicionar el aire (calentarlo) antes de llegar al alveolo pulmonar. En caso de obstrucción nasal es conveniente usar una bufanda que cubra la boca y la nariz, respirando a través de ella o respirar con la boca entreabierta con la lengua hacia el paladar.
- Cuando se sale a la calle llevar abrigos, evitar estar mucho tiempo en sitios cerrados, con escasa ventilación o presencia de muchas personas, y no abusar de los humidificadores.
- Evitar la realización de actividad física en ambientes de baja temperatura.
- Evitar salidas los días ventosos.

6. Ejercicio físico

El ejercicio físico es un desencadenante común de episodios de broncoespasmo en individuos que padecen asma bronquial, cualquiera que sea su grado de gravedad, empeorando su calidad de vida y limitando su actividad. El ejercicio es capaz de provocar síntomas en el 40-90% de los sujetos que ya padecen asma. En la población atópica, el riesgo de presentar asma tras ejercicio entre atletas aumenta considerablemente. A pesar de esto, queda demostrado que los pacientes con asma pueden ser físicamente activos y competitivos al respecto.

El mecanismo por el que se produce el broncoespasmo por ejercicio no es totalmente conocido, existiendo diferentes hipótesis para explicar la fisiopatología del proceso. Pero con independencia del mecanismo inicial desencadenante, los mediadores inflamatorios intervienen en la fisiopatología del asma inducido por ejercicio.

Además, el aumento de la ventilación por minuto y la respiración bucal que se origina durante el ejercicio favorece que los contaminantes de diversa índole que se hallan en el aire respirado puedan alcanzar zonas más distales del árbol bronquial. También, los deportistas que realizan un ejercicio físico moderado regular tienden a presentar más infecciones del aparato respiratorio superior que las personas sedentarias. Estos hechos afectarán a la persona con asma.

La crisis de asma desencadenada por ejercicio se caracteriza por ser máxima entre los 5 y 15 minutos posteriores a aquél. En algunos casos se acompaña de un período refractario en el que los pacientes no presentarán la crisis o ésta será de menor intensidad. Se resuelve de forma espontánea a partir de los 20 minutos y algunos pacientes (entre un 30 y 60%) pueden experimentar una reacción tardía de broncoconstricción entre las 4 y 12 horas posteriores al esfuerzo.

La sospecha clínica del asma inducido por ejercicio se debe confirmar mediante una prueba objetiva, como es la realización de ejercicio físico con control espirométrico o las pruebas de exposición ambiental.

¿Cómo evitarlo?

En general, no se debe prohibir la práctica de ningún ejercicio, sobre todo en gente joven, ya que favorece el desarrollo integral. Se deben recomendar las medidas preventivas adecuadas junto con el empleo de fármacos previo al ejercicio, permitiendo a los sujetos que padecen asma desencadenado por ejercicio alcanzar un nivel deportivo óptimo:

- Realizar un buen entrenamiento y periodo de calentamiento, y realizar deportes de menor intensidad de esfuerzo o con intervalos de descanso.
- El entrenamiento reduce la necesidad de medicación, el absentismo escolar y laboral y la sensación disneica entre otras cosas por el fortalecimiento de la musculatura torácica.
- Un periodo de enfriamiento, con estiramientos y trote, tras un ejercicio intenso, puede impedir que el aire de los pulmones cambie rápidamente de frío a tibio y, por tanto, prevenir síntomas posteriores
- Practicar deportes en ambientes con mayor grado de humedad (natación) o entrenar en zonas húmedas (junto al mar u orillas de ríos).
- Son preferibles los deportes de equipo, en los que se pueda dosificar el esfuerzo y el relevo.
- Evitar deportes potencialmente desencadenantes de crisis, como los que se realizan en ambientes muy fríos y secos (deportes de montaña, hockey sobre hielo.).
- Evitar deportes que requieran una intensidad muy elevada (carrera).
- Evitar la exposición ambiental al alérgeno específico. En el caso de la alergia al olivo, se debe evitar entrenar en los días de viento, y hacerlo a última hora de la tarde en dicha época.
- Se debe evitar la actividad física en situaciones de contaminación.
- Utilizar mascarillas que caliente el aire inspirado.
- Controlar y tratar el asma basal. Evitar la práctica deportiva durante las agudizaciones.
- Tratamiento farmacológico. Es el único tratamiento realmente eficaz. Los broncodilatadores y los antileucotrienos pueden prevenir la reagudización del paciente asmático.

Tabla 2. Asma y ejercicio

Evitar	Realizar
	Calentamiento y entrenamiento
Ambiente frío y seco	En ambiente cálido y húmedo Mascarillas que calienten aire inspirado
Ejercicio intenso y de fondo	Ejercicio moderado, de corta duración, intermitente
Polución	Ambiente limpio
Infección respiratoria	
Polinización	
Hockey sobre hielo, deportes de montaña, carrera	Natación, deportes en equipo
	Período de enfriamiento con estiramientos y trote
	Tratamiento farmacológico

7. Factores psicosociales

Desde antiguamente, queda demostrado como los cambios de humor y las emociones influyen en el asma. La risa, el llanto y la exposición a situaciones que el paciente considere estresantes, como estímulos olfatorios, imágenes de intensa carga emocional, discusiones violentas, miedo, pueden desencadenar importantes crisis de asma, a través de un mecanismo de hiperventilación, inducción inmunológica de liberación de mediadores o incluso mediante broncoconstricción directa por sugestión.

También pueden empeorar el curso de la enfermedad las enfermedades psiquiátricas asociadas, como la depresión, ansiedad, el alcoholismo y las toxicomanías, los niveles altos de negación (a menudo asociados con una baja percepción de la disnea) o el bajo nivel socioeconómico.

Por tanto, es importante valorar el entorno psicosocial del paciente, sobre todo en aquellos que presentan crisis de asma de repetición, para prestarle la asistencia psicológica, psiquiátrica y/o social necesaria.

¿Cómo evitarlo?

- Respirar lento y profundo a través de la nariz, manteniendo la calma.
- Intervenciones psicológicas y conductuales: relajación, modificación de la conducta, condicionamiento operativo, terapias familiares y de grupo, incluso técnicas de hipnosis.
- Educación continua del paciente, con el objetivo de que los pacientes detecten precozmente un deterioro y tengan un plan de autotratamiento.
- Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento. Para ello es básico una adecuada relación médico-paciente, con un plan de tratamiento convenido y revisiones relativamente frecuentes, a ser posible con el mismo facultativo.
- Programas de intervención comunitaria. Colonias veraniegas para niños asmáticos.

8. Aditivos: Sulfitos

En la industria alimentaria es muy frecuente el uso de sulfitos como agente antioxidante (E-220 hasta E- 227), para conservar las bebidas (vino, cerveza, cava, sidra), vegetales, frutas, carnes, crustáceos, jamón serrano, salchichas crudas y alimentos enlatados. Las dosis máximas permitidas dependen del alimento, existiendo un amplio rango de concentración.

En los pacientes en los que las crisis de asma ocurren tras la comida, sin que exista una clara relación con un alimento, o tras la bebida de alcohol no destilado, se debe sospechar en los sulfitos como agente desencadenante de asma, y por tanto recomendar una dieta exenta de éstos.

También se utilizan en la industria farmacéutica como conservante de fármacos en solución, destacando por su posible implicación terapéutica en el asma, la adrenalina, algunos corticosteroides inyectables (Decadran®, Fortecortín®) y algunos agonistas β -adrenérgicos para nebulizador (Berotec®).

Actualmente, no es tan importante el papel de los aditivos como desencadenantes de asma, como se pensó en un principio. En la práctica queda el posible efecto broncoconstrictor reducido a la ingestión de metabisulfitos, que ejercen su acción a través de la bradicinina.

¿Cómo evitarlos?

- Dieta exenta de sulfitos.
- Realizar un mínimo de comidas en restaurantes

9. Fármacos

9.1. Betabloqueantes

Los fármacos betabloqueantes no selectivos (carvedilol, labetalol, nadolol, propranolol, sotalol) están contraindicados en los pacientes con asma porque producen disminución de la función pulmonar (FEV1) y pueden ocasionar un broncoespasmo agudo cuando se utilizan tanto por vía oral (HTA, cardiopatía isquémica o migraña) como por vía tópica ocular (glaucoma).

El tratamiento de elección para el broncoespasmo inducido por betabloqueantes es el bromuro de ipratropio.

9.2. Antiinflamatorios no esteroideos

La intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está presente en un 10-20% de todos los asmáticos, incrementándose en los asmáticos graves. En los pacientes más evolucionados se completa la triada sintomática, añadiéndose al asma (asma intrínseca) y la intolerancia a AAS un cuadro de poliposis nasosinusal.

El diagnóstico clínico se realiza cuando el paciente presenta rinorrea, hiperemia conjuntival, estridor y broncoespasmo tras la toma de un AINE, con un intervalo de tiempo entre 30 minutos y 4 horas. Suele ocurrir en la 3ª ó 4ª década de la vida.

No es imprescindible hacer diagnóstico de confirmación de forma habitual. En algún caso concreto es preferible realizar el test de provocación bronquial con acetilsalicilato de lisina, que conlleva menos riesgo que la provocación oral controlada. También contamos, en la actualidad, con un examen de laboratorio llamado test de activación de basófilos, que detecta el porcentaje de basófilos del paciente que se activan al ponerse en contacto con uno o varios AINEs. Este análisis es complicado y solo está disponible en algunos centros. La existencia de una reacción anafiláctica a un AINE implica que en ningún caso este fármaco pueda ser administrado como tratamiento o como agente diagnóstico por el potencial riesgo grave que puede suponer para el paciente.

A los pacientes intolerantes a los AINEs se les deben prohibir todos los AINEs (salicilatos, ácidos acéticos, pirazonas, fenematos, ácidos propiónicos), así como cualquier otro producto que los contenga (salicilatos como aditivos alimentarios). Estos pacientes, habitualmente toleran AINE que no interfieren en el mecanismo de la COX-1, como son el paracetamol, meloxicam, celecoxib, etoricoxib y parecoxib, aunque hay que realizar una prueba de provocación oral controlada antes de prescribirlos. Mientras tanto, se recomiendan una serie de fármacos, no relacionados

estructuralmente con los AINES, como alternativas analgésicas (codeína, derivados mórficos, bromuro de hioscina, etc.) y antiinflamatorias (corticoides).

9.3. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Estos fármacos también pueden inducir broncoespasmo en algunos asmáticos que poseen especial sensibilidad a la acción de la bradiquinina, pues producen un aumento de los niveles de ésta. La bradiquinina actúa directamente sobre receptores del músculo liso bronquial o indirectamente, a través de la liberación de prostaglandinas o sustancia P.

Son fármacos que se utilizan ampliamente para el tratamiento de la HTA. En pacientes asmáticos que presenten tos seca persistente rebelde al tratamiento o en los casos de asma de difícil control, en tratamiento con IECA, habrá que valorar sustituirlos por otro grupo farmacológico. Como alternativa terapéutica están los bloqueantes de los receptores II de angiotensina (ARA 2), sin estos efectos secundarios. A pesar de esta sustitución, la hiperreactividad bronquial puede persistir durante algunos meses.

9.4. Propelentes de los inhaladores

En los inhaladores de cartucho presurizado, el fármaco está disuelto o en suspensión en el propelente (clorofluorocarbono, hidrofluoroalcanos o los hidrofluorocarbonos). Además, hay surfactantes y otros aditivos. Algunas de estas sustancias pueden, en ocasiones, producir tos y broncoespasmo.

Como alternativa a los inhaladores de cartucho presurizado (ICP) están los inhaladores de polvo seco, que no contienen estos gases propelentes.

10. Reflujo gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad muy frecuente, potencialmente agravante del asma y que debe ser descartada en todo paciente con asma de difícil control.

El esfínter esofágico inferior es una barrera al reflujo del contenido gástrico desde la cavidad abdominal, de alta presión, a la torácica, de baja. Cuando el tono de este esfínter no es el adecuado puede producirse un reflujo considerable que puede precipitar sibilancias en los pacientes asmáticos, bien de forma directa, mediante microaspiraciones o macroaspiraciones (regurgitación) del contenido gástrico hacia el árbol bronquial, o indirectamente a través de un arco reflejo iniciado por

la estimulación del esófago inferior que produce un broncoespasmo reactivo (estimulación colinérgica), en unas vías aéreas ya hiperreactivas.

Por otro lado, el RGE puede estar facilitado en los pacientes asmáticos por la medicación (teofilinas, los B2-adrenérgicos, bromuro de ipratropio), que disminuye el tono del esfínter esofágico inferior. Además, la disminución de los flujos espiratorios e hiperinsuflación contribuyen al desarrollo de unas presiones intratorácicas negativas mayores, aumentando el gradiente de presión a través del esfínter esofágico.

La ERGE suele acompañarse de síntomas digestivos como pirosis y regurgitación, aunque también puede ser prácticamente asintomática y requerir pruebas diagnósticas como la pH-metría de 24 horas para su confirmación.

¿Cuándo debemos sospechar RGE en un paciente asmático?:

- Pirosis en niños mayores
- Vómitos postprandiales en niños más pequeños
- Síntomas respiratorios de predominio nocturno
- Niños asmáticos con tos habitual
- Asma de difícil control: inadecuada respuesta al tratamiento médico, asma severa dependiente de esteroides, asma severa y neumonía recurrente, asmático con exacerbaciones severas no explicadas.

¿Cómo evitarlo?

Ante la sospecha de que el reflujo puede ser un factor agravante del asma se trata mediante la combinación de consejos higienicodietéticos (cambios en la dieta y modificaciones conductuales) y la terapia medicamentosa. Se acepta la realización de un ensayo terapéutico empírico del reflujo como una aproximación en el diagnóstico de la ERGE. Reducción de peso.

- Evitar alimentos y bebidas que contienen cafeína, bebidas carbonatadas, bebidas ácidas.
- Evitar fumar
- Comer porciones más pequeñas de alimentos a lo largo del día
- Elevar el cabecero de la cama para prevenir el reflujo nocturno
- La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es considerado el pilar fundamental en el tratamiento farmacológico en todo el espectro del RGE. También se utilizan agentes procinéticos.

Esta actuación, en su conjunto, puede mejorar los síntomas asmáticos en pacientes adultos con síntomas de ERGE, especialmente en los que refieren empeoramiento nocturno de los síntomas respiratorios.

11. Rinitis alérgica

Actualmente se entiende la rinitis alérgica y el asma como la enfermedad de una única vía aérea, es decir, una enfermedad que afecta conjuntamente a las vías respiratorias superiores e inferiores y que cursa con un proceso inflamatorio. Por tanto, la alteración funcional de la vía respiratoria superior puede provocar la alteración funcional de la vía respiratoria inferior.

Relaciones epidemiológicas entre la rinitis alérgica y el asma. El asma y la rinitis alérgica son enfermedades muy prevalentes que frecuentemente coexisten. La rinitis suele preceder a la aparición clínica del asma, o es simultánea, pero nunca posterior, compartiendo ambos procesos desencadenantes comunes. Las cifras demuestran que un 80% de pacientes asmáticos sufre de rinitis y aproximadamente un 15-30% de los pacientes con rinitis tienen asma.

Relaciones fisiopatológicas entre rinitis alérgica y asma. Investigaciones han demostrado numerosas similitudes entre los mecanismos patogénicos de inflamación y remodelado

Relaciones farmacológicas entre ambas entidades. Los principales estudios han destacado la influencia positiva que tiene el tratamiento de la rinitis en la evolución clínica del asma. Se ha descrito que el correcto tratamiento de la rinitis con corticoides inhalados reduce la frecuencia de visitas a urgencias por exacerbaciones asmáticas e ingresos hospitalarios. Igualmente, el tratamiento continuo con antihistamínicos en pacientes con rinitis alérgica podría reducir la frecuencia y gravedad de los síntomas bronquiales. Estos hallazgos, entre otros, refuerzan los datos epidemiológicos y fisiopatológicos de la interrelación entre nariz y bronquios, y sirven para recalcar la necesidad de realizar un manejo integral de la enfermedad alérgica respiratoria.

¿Cómo evitar que la rinitis alérgica empeore el asma?

- Una estrategia terapéutica adecuada debe combinar el manejo de los síntomas de la vía aérea superior e inferior, en términos de eficacia y seguridad.
- El tratamiento adecuado de la rinitis alérgica en pacientes asmáticos ha demostrado que mejora los síntomas del asma y reduce el tiempo de hospitalización por exacerbaciones asmáticas. La rinitis alérgica mal controlada en pacientes asmáticos puede contribuir al aumento de las exacerbaciones y a un control insuficiente de los síntomas.

12. Rinosinusitis crónica y poliposis

Afecciones nasosinusales como la poliposis y la sinusitis crónica también se asocian con frecuencia al asma, además de influir en su gravedad. Algunos estudios señalan que el asma es más prevalente y grave en quienes presentan afectación nasosinusal extensa.

Otro aspecto importante relacionado con la afectación nasosinusal y, por tanto, con la gravedad del asma es la presencia de intolerancia al ácido acetilsalicílico, la cual se manifiesta en un 10% de los pacientes asmáticos, pero puede afectar hasta a un 40% de los enfermos que además presenten rinosinusitis crónica o poliposis nasal. Estos últimos pacientes presentan un síndrome denominado ASA-tríada, y generalmente se trata de individuos con asma de muy difícil control.

En ambos casos se realiza tratamiento con corticoides tópicos nasales, asociando en el caso de la sinusitis antibioterapia. En casos seleccionados de poliposis puede plantearse tratamiento quirúrgico.

13. Embarazo

Durante el embarazo se producen una serie de cambios hormonales, anatómicos, funcionales o psicológicos que pueden alterar el control del asma en la gestante. Pero no existe un factor que prediga qué va a ocurrir, ni siquiera lo sucedido en embarazos previos.

Se da la regla de los tercios. Aproximadamente la tercera parte de las gestantes con asma no presenta ningún cambio significativo en su evolución, otro tercio presenta mejoría manifiesta, permitiendo el descenso o supresión de la medicación de control, mientras que la otra tercera parte experimenta un empeoramiento clínico, con un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones por asma, sobre todo si el sexo del feto es femenino.

¿Cómo evitar un agravamiento del asma durante el embarazo?

- Insistir a toda asmática embarazada que no deje su medicación, ya que el asma incontrolada afecta gravemente tanto a la madre como al feto, mientras que no existen riesgos fetales cuando el asma está bien controlada.
- El objetivo del tratamiento en la paciente gestante asmática es el mismo que en la paciente asmática no embarazada, es decir, lograr y mantener el mejor control de la enfermedad.

- Los fármacos indicados deben ser los mismos que requiera cualquier estadio de gravedad en una mujer no embarazada, con una excepción: los antagonistas de los antileucotrienos, pues no existe evidencia respecto a su seguridad para recomendar su uso. Sólo deberían utilizarse durante el embarazo si se consideran claramente necesarios por tratarse de un asma grave refractaria a todo tratamiento y han demostrado su eficacia en un tratamiento previo.
- Los glucocorticoides inhalados son el tratamiento de elección en el asma persistente, siendo la budesonida el tratamiento de elección por su seguridad. Y como medicación de rescate, es de elección el salbutamol. Salmeterol y formoterol pueden utilizarse en determinados casos, siempre valorando riesgo-beneficio.

14. Menstruación

Aproximadamente entre el 30 y el 40% de las mujeres asmáticas sufren un empeoramiento de sus síntomas en los días previos a la menstruación.

La causa del asma perimenstrual (PMA) sigue siendo poco clara, pero podría estar en relación con un aumento o descenso en los niveles de hormonas sexuales o con cambios en el cociente estrógenos/progesterona. La influencia de las hormonas sexuales en la función del músculo liso y de los receptores beta-adrenérgicos, los niveles de prostaglandinas, y la retención de líquidos en la mucosa bronquial es un área de investigación futura.

Respecto a la relación del asma perimenstrual y la severidad del asma hay discrepancia en los estudios. En estudios recientes, se concluye que el asma perimenstrual es común en las mujeres con asma grave y se asocia con la enfermedad mal controlada. Sensibilidad a la aspirina y una capacidad vital forzada más baja se asocian con PMA, lo que sugiere que las alteraciones de las prostaglandinas pueden contribuir a este fenotipo.

Hay datos que han sugerido efectos beneficiosos de la terapia hormonal, con estrógenos, progesterona y su combinación.

15. Conclusiones

La exposición repetida al polen de olivo, incluso a bajas dosis, hace persistente la inflamación. Cuando se expone a una concentración elevada de polen de olivo sí se desarrollan síntomas y, en ocasiones, un ataque agudo de asma. Está comprobado

que aumentan las asistencias a urgencias por crisis de asma, en individuos alérgicos expuestos, los días en los que las concentraciones de pólenes son mayores. Por ello, es fundamental que los asmáticos conozcan a qué son alérgicos y cómo evitar el contacto con el alérgeno.

Pero, aunque habitualmente los síntomas alérgicos (rinitis/asma) en pacientes con polinosis se relacionan con el número de granos de polen, a veces esta correlación no se produce. La mucosa inflamada del paciente asmático alérgico al olivo es susceptible de ser afectada por múltiples agentes irritantes inespecíficos, que sin ser la causa de la enfermedad pueden desencadenar una exacerbación de la enfermedad.

La prevención secundaria en el asma, entendida como el conjunto de medidas adoptadas para reducir o evitar la exposición a los agentes capaces de desencadenar una crisis, es pieza clave para conseguir el control.

16. Bibliografía

- 1) ÁLVAREZ, F., et al. (2007). «*Protocolos de patología respiratoria. Infecciones y asma. Relaciones y controversia* », Boletín de pediatría 47, pp. 62-71.
- 2) DELGADO, J. (2011). «*Asma y reflujo gastroesofágico*», Espacio Asma vol. 4 (2).
- 3) GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network). Estornudos y sibilancias.
- 4) GINA (Global Initiative for Asthma). (2010). Estrategia global para el tratamiento y prevención del asma.
- 5) AMES, R., et al. (2005). *Manejo Ambiental del Asma pediátrica*. Guías para el Personal de Salud.
- 6) PACHECO-GALVÁN, A., et al. (2011). «La relación entre el reflujo gastroesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea», Archivos de Bronconeumología 47, pp. 195-203.
- 7) PELÁEZ, A., et al (ed.) (2007). *Tratado de alergología*, t. I y II. Madrid: Ergon.
- 8) QUIRCE, S. (ed.) (2010). Gema educadores. *Manual del educador en asma*. Madrid: Luzán 5, S.A.
- 9) QUIRCE, S., et al. (2005). *Asma, clínica y terapéutica*, 1ª ed., vol. I y II. Barcelona: mar ediciones.
- 10) RAO, Ck., et al. (2013). «Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program», Chest 143 (4), pp. 984-992.
- 11) SERRANO, C., et al. (2005). «Rinitis y Asma: una vía respiratoria, una enfermedad», Archivos de Bronconeumología 41, pp. 569-578.



CAPÍTULO 5

¿Están nuestros pacientes bien controlados? El uso de inhaladores es importante

Maria Antonia Navarrete del Pino

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas a su mínima expresión. Es un concepto muy amplio pero refleja la idoneidad del tratamiento.

Es evidente que se han conseguido importantes avances en el manejo del asma (hay menos muertes por esta causa, exacerbaciones menos graves, disminución de hospitalizaciones, menos bajas laborales e invalideces...). Sin embargo, todos los estudios poblacionales orientados a determinar cuantos pacientes con asma están bien controlados muestran resultados decepcionantes. Los datos indican que aproximadamente el 70% de los asmáticos tienen mal controlada la enfermedad. Para solucionar este problema es importante el apoyo en cuatro pilares básicos que son fundamentales para lograr y mantener un adecuado control del asma:

- Adecuada relación médico/paciente
- Identificar y reducir la exposición a factores de riesgo
- Abordaje, tratamiento y monitoreo del asma
- Manejo de exacerbaciones

El desarrollar una buena relación médico/paciente lleva implicado la educación del paciente asmático, la cual, juega un papel trascendental en el control de la enfermedad. Tiene como principal objetivo proporcionar al paciente los conocimientos y habilidades necesarios para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Si bien, teniendo en cuenta que los medicamentos inhalados son de elección en esta patología, y que son múltiples los dispositivos disponibles para su administración, no cabe duda de la importancia de adquirir las habilidades necesarias para su utilización, tanto por el médico como por el paciente.

La utilización de la vía inhalatoria para administrar sustancias activas es muy antigua, aunque para la administración de medicamentos su eficacia sólo ha sido reconocida más tarde, en la 2ª mitad del siglo XX. Actualmente es la vía de elección para la administración de los fármacos empleados en el tratamiento las enfermedades broncopulmonares. Esto se debe a que la inhalación permite que la medicación tenga una acción directa sobre el órgano diana, consiguiendo un rápido comienzo de acción y un mayor efecto terapéutico con menos dosis y, por tanto, reduciendo los efectos secundarios no deseados y la ausencia del efecto del primer paso hepático así como de la degradación gástrica. Si bien la vía inhalada supone todas estas ventajas, también tiene algunos inconvenientes, entre los que destacan la imposibilidad de aplicarla con todo tipo de antiasmáticos (antileucotrienos, teofilinas), la necesidad de diseñar dispositivos que generen aerosoles de ciertas características para garantizar la máxima eficacia y las dificultades técnicas que

supone el manejo de estos dispositivos, especialmente en niños y ancianos, que son los grupos de la población más afectados por este tipo de patología.

Actualmente existe una gran variedad de sistemas de inhalación, cada uno con sus características diferentes, lo que provoca que, no sólo los pacientes, sino también los propios profesionales de la salud, encontremos dificultades para el conocimiento de cada uno de estos sistemas y su correcta utilización. Esto supone el principal inconveniente de dicha vía, circunstancia de especial relevancia, dado que su manejo correcto se relaciona directamente con el éxito terapéutico.

Existen evidencias de un beneficio subóptimo de la terapia inhalada debido fundamentalmente a la incorrecta utilización de los inhaladores. Y numerosos trabajos observan que, con adiestramiento la técnica mejora sustancialmente.

Por ello, el manejo de inhaladores es un aspecto básico de la educación al paciente asmático, y es básico que los profesionales sanitarios nos formemos y actualicemos en los diferentes sistemas para la administración de fármacos inhalados.

La educación del paciente con asma se debe impartir en cualquier contacto que tenga con el sistema sanitario. La responsabilidad mayor de la educación recae sobre el equipo de atención primaria, dada su cercanía y accesibilidad, pero esto no disminuye la responsabilidad de otros profesionales que atienden al paciente, como alergólogos, neumólogos, médicos y enfermeros de los servicios de urgencias y hospitalización...etc.

Además, es importante mantener el adiestramiento en las visitas sucesivas y cada vez que se presente un empeoramiento de la sintomatología, pues habitualmente se van introduciendo errores en la técnica que es necesario corregir.

2. Factores que influyen en el depósito de fármacos en la vía aérea

Se entiende por aerosol la suspensión de pequeñas partículas líquidas o sólidas en un gas. Los nebulizadores generan aerosoles de partículas líquidas, mientras que los inhaladores lo hacen de partículas sólidas.

El depósito pulmonar de un fármaco depende de múltiples factores, que se agrupan en dos grandes aéreas. Los dependientes del dispositivo, como son tamaño de las partículas, mecanismo dispensador e instrucciones de uso. Y los relacionados con el paciente: características de las vías aéreas, flujo inspiratorio y aclaramiento mucociliar.

2.1. Tamaño de las partículas

El aerosol se deposita en el pulmón por diferentes mecanismos, según el tamaño de dichas partículas:

- Impactación. Las partículas colisionan con las paredes bronquiales. Serán mayormente las partículas de mayor tamaño (> 10 micras), quedando retenidas en la orofaringe y las grandes vías aéreas.
- Sedimentación. Las partículas de tamaño medio se depositan por gravedad. Las partículas con diámetros de entre 5-10 micras se depositan en las vías aéreas centrales y las de 0.5-5 micras en las distales.
- Difusión. Las partículas de 0.5-2 micras se desplazan de forma errática en las vías aéreas y alveolos, depositándose en las zonas más periféricas. Las de tamaño inferior a 0.5 micras no llegan a depositarse, pudiendo ser expulsadas al exterior con la espiración o atravesar la membrana alveolo-capilar.

Por tanto, el tamaño ideal de las partículas aerosolizadas para que se depositen en las pequeñas vías y regiones alveolares es de 1-5 micras. El efecto se potencia cuando los flujos inspiratorios son bajos (menores de 30 L/min) y si se realiza un tiempo de apnea postinhalación adecuado. Las partículas grandes (mayores de 5 micras) que impactan en la vía aérea superior, este depósito se ve incrementado si el flujo es alto. La mayoría de las partículas depositadas en orofaringe se absorben por vía sistémica.

2.2. Mecanismo dispensador y técnica de inhalación

Entre los factores que dependen del dispositivo intervienen: las características del equipo que genera el aerosol (cartucho presurizado, polvo...), los artilugios acompañantes (espaciadores..), el tamaño de las partículas generadas y su estabilidad, la capacidad para formar grumos (polvo) y las sustancias acompañantes del fármaco.

Sin embargo, el factor más determinante en la obtención del óptimo efecto terapéutico de un fármaco administrado en aerosol depende de la correcta realización de la técnica inhalatoria.

2.3. Características de las vías aéreas

La estructura de las vías aéreas influye en el depósito, siendo la impactación de las partículas mayor en las vías aéreas más grandes y en las bifurcaciones bronquiales. Las diferencias anatómicas hacen que varíe el paso de la medicación. En niños pequeños, el depósito pulmonar de la medicación es la décima parte del adulto. En

lactantes, la respiración nasal se comporta como un filtro que aumenta el depósito del fármaco en las vías aéreas superiores y lo disminuye en el pulmón. También influye en el depósito el grado de humedad local bronquial, pues su incremento ocasiona el crecimiento higroscópico de las partículas. Además, la obstrucción de las vías aéreas modifica el patrón de distribución regional del aerosol y aumenta la fracción depositada. De aquí que la terapéutica inhalatoria sea efectiva en todas las formas de obstrucción de las vías aéreas, hasta en las más graves.

2.4. Maniobra inspiratoria

El flujo inspiratorio ideal es entre 30 y 60 L/min. Los flujos inspiratorios altos aumentan la impactación del aerosol en las vías aéreas superiores y disminuyen su permanencia en las vías aéreas. Mientras que los flujos bajos favorecen la sedimentación, al alargar el tiempo de residencia de las partículas, lo cual les permite acceder a las pequeñas vías aéreas. Además del volumen inspirado, la apnea postinspiración prolongada (debe ser de unos de 10 segundos) favorece el depósito pulmonar. La posterior espiración suave parece mejorar la biodisponibilidad del fármaco.

2.5. Aclaramiento mucociliar

El aumento de moco, el movimiento ciliar, la presencia de células de defensa, etc, pueden interferir en la llegada de las partículas a sus receptores.

3. Sistemas de inhalación actuales

En los últimos años, han aparecido nuevos dispositivos para la inhalación de fármacos y se han perfeccionado otros ya existentes, aumentando el arsenal terapéutico. Con esto se ha conseguido una mejoría en el tratamiento del asma, pero también se ha incrementado la complejidad del tratamiento.

A continuación vamos a tratar los diferentes sistemas de inhalación de que disponemos en la actualidad, y de los distintos dispositivos para aplicar la mediación, de cómo utilizarlos de forma correcta y cómo mantenerlos limpios.

Los diferentes sistemas utilizados se pueden clasificar en dos grandes grupos, según las características físicas del fármaco administrado:

- **Inhaladores:** cuando el medicamento se dispersa en forma de pequeñas partículas sólidas. Existen tres tipos:

- Inhaladores de cartucho presurizado (ICP), convencional o activado por inspiración
 - Cámara espaciadora, con o sin mascarilla, a la que se acopla el ICP
 - Dispositivos de polvo seco, unidosis o multidosis
- **Nebulizadores:** cuando el medicamento se dispersa como gotas líquidas dentro de una nube de gas. Pueden ser de distinta forma, pero habitualmente se agrupan en:
- Neumáticos o jet
 - Ultrasónicos
 - De malla vibrante

3.1. Inhaladores

3.1.1. Cartucho presurizado

Inhalador de cartucho presurizado (ICP) o también conocido como cartucho presurizado dosis medida o pMDI, del inglés pressurized metered dose inhaler.

Fueron los primeros dispositivos portátiles multidosis y todavía hoy son los más prescritos.

Es un dispositivo que dispone de un cartucho presurizado (3-4 atmósferas) y una carcasa externa sobre la que descansa la válvula del cartucho. En su interior el fármaco está disuelto o en suspensión en el propelente. Éste, al salir del cartucho se evapora instantáneamente proporcionando una elevada energía cinética a las partículas sólidas. Hasta hace unos años, el gas utilizado era el clorofluorocarbono (CFC), que actualmente se está sustituyendo por otros más ecológicos, los hidrofluoroalcanos (HFA) o los hidrofluorocarbonos (HFC). Además, hay surfactantes y otros aditivos. Algunas de estas sustancias pueden, en ocasiones, producir tos y broncoespasmo.

Hay tres tipos:

- *Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida convencionales* o activado por presión. Constan del cartucho propiamente dicho, que contiene las partículas del fármaco en suspensión junto al propelente, la válvula dosificadora que libera la dosis y el envase externo de plástico en el que se introduce el cartucho y sobre el que descansa la válvula. Actualmente, la limitación en el uso de los CFC ha dado paso a los pMDI con HFA.
- *Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida de partículas ultrafinas (Modulite®)*. Este sistema más moderno utiliza los propelentes ecológicos

(HFA). Son formulaciones en solución y no en suspensión, por lo que no es necesario agitarlos antes de usar. Y este dispositivo proporciona un aerosol con dos características diferenciales: libera partículas más pequeñas, que son más adecuadas para su depósito pulmonar; y una nube de aerosol más lenta, que facilita la técnica de inhalación, disminuye el impacto orofaríngeo, disminuye el posible efecto frío-freón (circunstancia por la que el paciente puede detener la inspiración al notar el aerosol frío en la boca) y facilita el depósito pulmonar del aerosol.

- *Dispositivos inhaladores presurizados de dosis medida activado por la inspiración o de autodisparo.* Tiene una palanca que, al levantarla manualmente, prepara al inhalador mediante un mecanismo de carga con resortes, facilitando la liberación del aerosol con un flujo inspiratorio modesto (20-30 L/min). Estos dispositivos se han desarrollado para evitar la dificultad que se presenta al usar los pMDI convencionales, requiriendo una adecuada coordinación entre la inspiración y el disparo. Actualmente, se dispone de dos sistemas: Autohaler® y Easybreath®.

Ventajas de los pMDI

- Es ligero, pequeño y fácilmente transportable, lo que le da una gran autonomía al paciente, ya que les permite disponer del fármaco en todo momento o situación.
- Esterilidad del medicamento, dadas las características herméticas del sistema.
- Permite percibir la inhalación, lo que refuerza el efecto placebo.
- No precisa flujos inspiratorios altos. El pMDI de autodisparo requiere flujos inspiratorios mayores.
- Es poco sensible a la humedad.
- Su limpieza y conservación son sencillas.
- Si se agita correctamente, administra una dosis exacta. El sistema Modulite® no precisa ser agitado.
- Es barato.
- Los nuevos sistemas incorporan contador de dosis.
- Acoplado a cámaras de inhalación es de elección en el tratamiento de las crisis de asma.

Inconvenientes

- Difícil coordinar la pulsación y la inspiración. Más fácil con el sistema Modulite®. El ICP activado por la inspiración evita esta dificultad.
- Los sistemas clásicos no incorporan contador de dosis.
- El funcionamiento puede variar con temperaturas ambientales extremas.
- Los propelentes y los aditivos en ocasiones provocan un efecto irritante, incluso broncoespasmo.
- Deterioro de la capa de ozono. El sistema Modulite® utiliza propelentes ecológicos (HFA).

- Produce el efecto freón-frío (detención de la inspiración al impactar los propelentes a baja temperatura en la orofaringe). Este efecto se minimiza con el sistema Modulite®.

Técnica de inhalación

1. El paciente debe estar de pie o sentado con el cuello en extensión, para permitir la máxima expansión torácica.
2. 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.
3. Vaciar los pulmones.
4. Colocar la boquilla entre los dientes y sellar los labios alrededor de la misma. Dejar la lengua en el suelo del paladar para no interferir en la salida del medicamento.
5. Comenzar la inspiración lentamente y accionar el pulsador continuando la inspiración.
6. Retirar el inhalador de la boca y aguantar la respiración mínimo 10 segundos para facilitar el depósito de las partículas.
7. Esperar mínimo 30 segundos si hubiera que administrar una segunda dosis.
8. Tapar ICP y enjuagar la boca (muy especialmente tras la inhalación de corticoides).

En el caso del ICP activado por la inspiración, la técnica de inhalación es idéntica a la del ICP convencional, pero no es necesario presionar el inhalador. Se activa el sistema, elevando el pivote superior para Autohaler® o destapando la boquilla para Easy-Breath®. Hay que tener la precaución de mantener la inspiración aún cuando el dispositivo se dispare. Al terminar, se baja la palanca y se tapa el inhalador.

Mantenimiento y limpieza

Se recomienda no exponerlos a temperaturas superiores a 50 grados centígrados, protegerlos de la luz solar directa y a una temperatura inferior a 30 grados, 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 sino 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 autodespacho compactos, en los que no se extrae el cartucho, limpiar el envase exterior con un pañuelo (puede estar humedecido), sin desmontarlos ni sumergirlos en agua.

Los pMDI que contienen formoterol se almacenan en la nevera hasta que se utilicen por primera vez. Posteriormente ya no es necesario, y se mantienen durante 3 meses.

Otros dispositivos presurizados

Compartiendo características con los pMDI y los nebulizadores, están los inhaladores de niebla fina. Actualmente sólo se dispone del denominado Respimat Soft Mist®. Este dispositivo atomiza la solución de medicamento mediante la energía mecánica generada por un resorte que lo comprime. La solución liberada atraviesa un filtro que divide y reconduce el aerosol al exterior en 2 columnas enfrentadas, ocasionando la colisión de ambas corrientes generando una fina nube de aerosol. Este sistema aporta una serie de ventajas a los pMDI vistos, pues no contiene propelentes tipo CFC o HFA, menor velocidad de salida del aerosol, mayor depósito pulmonar, facilita la coordinación, necesita flujos inspiratorios bajos, tiene contador de dosis, no afecta a la capa de ozono. Pero actualmente sólo hay un fármaco disponible y puede presentar dificultad en el proceso de carga de la dosis.

3.1.2. Cámaras de inhalación

Las cámaras de inhalación o espaciadoras son dispositivos diseñados para mejorar el rendimiento de los ICP. Aumentan la distancia entre el cartucho presurizado y la boca del paciente, consiguiendo diferentes efectos.

Disminuyen la velocidad de las partículas, favoreciendo la evaporación del propelente. Esto da lugar, por un lado, a partículas de menor tamaño y, por otro, favorece la impactación de las partículas de mayor tamaño en las paredes del espaciador. En consecuencia, se consigue disminuir el depósito en la orofaringe y aumentarlo en las vías aéreas. Por tanto, se consigue una disminución de los efectos secundarios locales y, además, permite emplear una menor cantidad de fármaco, reduciendo así sus efectos secundarios.

Por otro lado, la evaporación del propelente disminuye la sensación desagradable producida por la entrada y evaporación del solvente en la orofaringe, lo que hace frenar la inhalación a muchos pacientes.

Las cámaras de inhalación comerciales varían en el diseño (cilíndricas, cónicas, esféricas), tamaño (volumen, longitud), material de construcción (plástico, metal, que afecta la carga eléctrica) y sistema de válvulas (presentes/ausentes). La cantidad

de fármaco disponible para la inhalación en la cámara está influenciada por estos factores, además del fármaco usado, y por el patrón respiratorio.

- *Edad:* a menor edad, menor rendimiento de la técnica (falta de colaboración y anatomía de la vía aérea). El lactante y niño pequeño inhalan a volumen corriente y el niño más grande puede colaborar con una técnica inhalatoria más eficiente. Además, si el niño llora o se resiste, la dosis del fármaco que llega al pulmón es mínima. Utilizar la cámara con mascarilla mientras el niño duerme suele despertar al niño y además administra una dosis sensiblemente inferior, pero es preferible administrar el tratamiento durmiendo en vez de llorando.
- *Material de la cámara:* la vida media de las partículas depende del volumen de la cámara y especialmente del material de la cámara, de si las paredes están impregnadas previamente con el aerosol y de su limpieza. Las cámaras de plástico ejercen un efecto electrostático sobre el aerosol que atrae las partículas del medicamento, disminuyendo la vida media de las partículas. Con el uso (o impregnarlas con varias dosis del fármaco antes del primer uso) y con el lavado con agua jabonosa disminuye dicho efecto. Se deben secar sin frotar. Las cámaras metálicas y algunas de plástico más recientes, fabricadas con material antiestático, tienen menor carga electrostática y prolongan la vida media de las partículas, lo que favorece que se deposite mayor cantidad de fármaco en los pulmones.
- *Volumen de la cámara:* los volúmenes de las cámaras son diferentes para niños y adultos, ya que los parámetros ventilatorios (frecuencia y volumen corriente) son distintos. En adultos y niños mayores (a partir de 5-6 años) se recomiendan cámaras con volumen en torno a 750 ml y en lactantes y niños pequeños (menores de 4 años) de 150-350ml, así la concentración del aerosol es mayor y requieren menos tiempo para ser vaciadas. La impactación de las partículas en las paredes de la cámara es menor en aquellas de mayor volumen.
- *Longitud de la cámara:* la distancia entre la boca del paciente y el inhalador influye en el tamaño de las partículas que se generan. La distancia ideal que genera una distribución óptima de partículas (1-5 micras) es entre 14-28 cm.
- *Dispositivo valvular:* la cámara debe de disponer de una válvula unidireccional, que permita el paso de aire a través de ella hacia la vía aérea. La válvula se cierra al exhalar el aire, con lo que se impide que el niño espire en ella. Es preferible que la cámara disponga de válvula inspiratoria y espiratoria. La válvula inspiratoria permite asegurarnos de que está tomando la medicación porque podemos ver su movimiento, y la válvula espiratoria permite que exhale el aire sin volver a reintroducirlo en la cámara, evitando el desplazamiento del medicamento. De esta forma se evita que el paciente tenga que sincronizar la inspiración y la pulsación o disparo del ICP. Esto es fundamental en algunos grupos de pacientes, como por ejemplo ancianos y niños.

- *Mascarilla facial*: la mascarilla facial facilita la inhalación en niños que respiran la medicación a través de boca-nariz (lactantes y niños pequeños), pero aporta espacio muerto. Además, la respiración nasal durante la inhalación con cámara con mascarilla facial disminuye de forma importante el depósito pulmonar. Por todo esto, se sustituirá la mascarilla facial por boquilla lo antes posible.
- *El retraso del inicio de la respiración tras la pulsación*: disminuye la cantidad de fármaco disponible ya que se deposita en las paredes de la cámara.
- *Números de disparos*: sólo debe darse una pulsación para cada inhalación, pues dar más puede provocar pérdidas de hasta el 30%. Se deben espaciar los disparos de 30 segundos a un minuto. Además, si esperamos más de uno o dos segundos entre la activación del ICP y el inicio de la inspiración, perderemos casi todo el fármaco, que se adhiere por carga electrostática a las paredes de la cámara espaciadora. Este efecto se retrasa algo en las cámaras de metal por la menor carga electrostática. Se ha comprobado que entre 3 y 5 inhalaciones a volumen corriente tras cada pulsación son clínicamente más eficaces que una inhalación profunda.
- *Tiempo de apnea*: la apnea postinspiratoria mejora el depósito pulmonar. Debe ser de unos 10 segundos de duración.

En el asma agudo el tratamiento con beta-agonistas administrado mediante ICP con cámara es, al menos, tan efectivo como los administrados mediante nebulizadores. Y aunque es evidente el progreso de la terapia inhalada con los dispositivos de polvo seco, el uso de espaciadores sigue siendo una alternativa con buena relación coste-efectividad y en aquellos pacientes incapaces de lograr un flujo inspiratorio suficiente.

Foster® y Formodual® (beclometasona + formoterol) no precisan cámara de inhalación por las nuevas características del sistema Modulite®.

En la siguiente tabla se exponen las cámaras de inhalación comercializadas en España.

Tabla 1. Cámaras espaciadoras

Cámara (laboratorio)	Volumen	Mascarilla	Válvula	Compatibilidad
Lactantes y niños pequeños				
AEROCHAMBER (PALEX)	145 ml	3 modelos con mascarillas adecuadas: . Neonatal (0-2) . Pediátrica (2-6) . Adultos	Unidireccional de baja resistencia	Universal
BABYHALER (GLAXO)	350 ml	Sí	2 unidireccionales baja resistencia	Compatibles con algunos MDI
PULMICHAMBER (ASTRA ZENECA)	250 ml	Sí (opcional)	Unidireccional de baja resistencia	Compatibles con algunos MDI
OPTICHAMBER (PHILIPS RESPIRONICS)	218 ml	Opcionales: . Neonatos . Infantil . Adultos	Unidireccional (Válvula sonora)	Universal
PROCHAMBER* (RESPIRONICS)	150 ml	Opcionales: . Neonatos . Infantil . Adultos	Unidireccional	Universal
OPTICHAMBER DIAMOND (RESPIRONICS)	140 ml	Sí	2 unidireccionales baja resistencia (válvula sonora)	Universal
NEBULFARMA (NEBULFARMA)	250 ml	3 modelos con mascarillas adecuadas: . Neonatal (0-2) . Pediátrica (2-6) . Adultos	Unidireccional	Universal
NIÑOS MAYORES (> 5 AÑOS) Y ADULTOS				
VOLUMATIC* (GLAXO)	750 ml	No	Unidireccional	Compatible con algunos MDI
FISONAIR* (AVENTIS)	800 ml	No	Unidireccional	Universal
INHALVENTUS* (ALDO-UNIÓN)	750 ml	No	Unidireccional	Compatible con algunos MDI
AEROSCOPIC* (BOEHRINGER INGELHEIM)	700 ml Plegable	Sí	Unidireccional	Universal
NEBUHALER* (ASTRA)	750 ml	No	Unidireccional	Compatible con algunos MDI

* Financiada.

Ventajas

- Eliminan la dificultad de sincronizar la pulsación del pMDI con la inspiración.
- Disminuyen el depósito orofaríngeo del fármaco, ya que las partículas de mayor tamaño sedimentan en la cámara.
- Menos efectos secundarios locales (candidiasis tras el uso de corticoides inhalados, disfonía) al reducirse el impacto de partículas en orofaringe.
- Anulan el efecto freón-frío.
- Aumentan el depósito pulmonar del fármaco al 20%.
- Necesitan bajos flujos inspiratorios. Son de elección para la administración de beta2-adrenérgicos de acción rápida en las crisis de asma.
- Se pueden acoplar mascarillas, lo que permite utilizar la vía inhalada en personas con dificultades (niños pequeños, ancianos y personas con dificultades para la coordinación).

Inconvenientes

- Poca manejabilidad por su tamaño voluminoso.
- Incompatibilidad entre las cámaras y los cartuchos presurizados, pues todos los ICP no se acoplan perfectamente a todas las cámaras.
- Reducen la percepción de la inhalación, lo que puede empeorar el cumplimiento.
- Limpieza periódica.
- Efecto electrostático (menor en las cámaras de metal).
- No todas están financiadas por el Sistema Sanitario.

Mantenimiento y limpieza

Estos dispositivos con de uso personal y requieren una limpieza periódica, al menos una vez por semana, con agua templada y jabón suaves. Deben desmontarse todas sus piezas y tras el lavado dejar secar sin frotar, para disminuir la carga electrostática que podría atraer las partículas del aerosol a las paredes de la cámara, disminuyendo su aporte pulmonar. Así mismo, las válvulas deben comprobarse periódicamente y si no están en buen estado se debe cambiar la cámara. Igualmente, se debe reemplazar la cámara cuando existan fisuras.

Instrucciones de uso

1. Ensamblar las piezas
2. De pie o incorporado para permitir la máxima expansión torácica
3. Destapar el inhalador y agitar
4. Acoplar
5. Espiración completa
6. Ajustar labios a boquilla, pulsación del ICP e inspirar lenta y profundamente.

7. Retirar la cámara.
8. Mantener la inspiración durante 8 segundos y expulsar el aire lentamente.
9. Esperar un mínimo de 30 segundos para la segunda dosis.
10. Retirar ICP, taparlo y enjuagar la boca.
11. Limpieza periódica según las indicaciones dadas.
12. Los niños pequeños y las personas mayores pueden respirar a volumen corriente 3-5 veces por cada pulsación.

3.1.3. Dispositivos de polvo seco

Los dispositivos inhaladores con polvo seco o DPI, del inglés dry powder inhaler, contienen el principio activo en forma de polvo. Comparten las siguientes características: son pequeños, portátiles, no contienen gases propelentes y se activan con la inspiración, lo que ha ocasionado que sean los dispositivos más utilizados.

El fármaco se encuentra en un depósito o en cápsulas, agregado habitualmente a lactosa, formando un conglomerado. Con la inhalación, se desagrega, impactando las partículas de lactosa en la orofaringe, por su mayor tamaño, y penetrando las del fármaco, por su menor tamaño, en las vías aéreas inferiores. El dispositivo consigue una mayor aporte intrapulmonar del principio activo.

Según el número de dosis del fármaco que proporcionan se pueden dividir en dos grupos: DPI unidosis (o cápsulas para inhalar) y DPI multidosis.

3.1.3.1. Sistemas Unidosis

El medicamento se encuentra en el interior de una cápsula que se introduce manualmente en el depósito del dispositivo. Ésta será perforada por agujas al accionar dicho dispositivo y quedan preparadas para la inhalación. Necesitan mayor flujo inspiratorio que los sistemas multidosis.

En España están comercializados los siguientes:

- Spinhaler®. Consta de 3 piezas: la base que contiene el mecanismo que perfora la cápsula, boquilla tipo chimenea y el tapón protector del inhalador.
- Aerolizer®. En una actualización del anterior. Dispone en la base de 2 pulsadores que al presionarlos simultáneamente se perfora la cápsula. La boquilla es de tipo chimenea, que mediante un giro lateral permite el acceso a la base. También tiene tapón protector.
- Breezhaler®. Dispositivo de diseño reciente, parecido a Aerolizer®. A diferencia de este, la boquilla se abre doblándose sobre el propio dispositivo. También tiene tapón protector.

- Inhalador Ingelheim®. Consta de 2 piezas no desmontables, unidas por un sistema de bisagra que permite la apertura y acceso al depósito de la cápsula. Dicho depósito tiene un único pulsador lateral que al presionarlo perfora la cápsula.
- Handihaler®. En una versión más avanzada del anterior. Tiene 3 piezas y un diseño más compacto. Dispone de una ventana transparente que permite comprobar la correcta colocación de la cápsula.

Ventajas

- Eliminan la necesidad de coordinar pulsación-inspiración.
- Permiten controlar la dosis administrada (1 cápsula es una dosis).
- No tienen gases que afecten a la capa de ozono.
- Son ligeros, pequeños y fáciles de manejar.
- Puede repetirse la inhalación cuando todavía quede polvo en la cápsula.

Inconvenientes

- Necesitan flujos inspiratorios más altos que los multidosis.
- Es preciso perforar la cápsula.

Técnica de inhalación DPI monodosis

1. Quitar la tapa de la pieza/abrir el dispensador.
2. Colocar la cápsula en el inhalador.
3. Apretar los pivotes para agujerear la cápsula.
4. Vaciar los pulmones, lejos de la boquilla.
5. Colocar la pieza bucal en la boca, cerrando los labios alrededor y evitando que la lengua la obstruya.
6. Inhalar desde el principio con el máximo esfuerzo inspiratorio tan profundo y fuerte como pueda hasta llenar los pulmones.
7. Retirar el dispositivo de la boca sin exhalar dentro de él.
8. Repetir la maniobra inhalatoria
9. Aguantar la respiración 10 segundos o tanto como sea posible cuando complete la inhalación.
10. Comprobar que la cápsula esté vacía, o en caso contrario repetir la inhalación.
11. Retirar la cápsula vacía.
12. Cerrar el dispositivo.

3.1.3.2. Sistemas multidosis

Son los dispositivos más novedosos y de mayor uso. Permiten administrar múltiples dosis del fármaco.

Actualmente, disponemos de los siguientes:

- Diskhaler®. Se recarga con discos intercambiables con 4 blísteres cada uno, para solo 4 dosis. Hay que levantar la tapa del dispositivo, para que un punzón perfora el blister situado frente a la boquilla.
- Accuhaler®. Es un dispositivo de forma circular que contiene el fármaco en un blister de aluminio enroscado. Proporciona 60 dosis repartidas en óvulos, que sólo se abren cuando van a ser inhalados. El dispositivo se abre girando la carcasa externa que deja al descubierto la boquilla y una palanca. Cada vez que se mueve la palanca un óvulo es desplazado y agujereado abriéndose un orificio en el aplicador bucal. Tras la inhalación se gira la carcasa en sentido contrario, sin subir la palanca. Posee indicador de dosis disponible.

Las partículas de medicamento de 3-5 micras van adheridas a lactosa como aditivo por lo que la percepción del medicamento al ser inhalado es mayor, aunque tiene el inconveniente que puede ocasionar irritación faríngea.

- Turbuhaler®. Tiene forma tubular. El fármaco se encuentra micronizado en un depósito que lo suministra a un sistema de enrasadores que a su vez lo transportan a la zona de inhalación. Para cargar una dosis debe quitarse la tapa desenroscándola y girar la rosca inferior en sentido antihorario hasta el tope, para después girar en sentido horario hasta escuchar el clic. Con la inspiración asciende el polvo seco por el canal de inhalación pasando por un conducto helicoidal situado en la boquilla, creando un flujo turbulento que le da el nombre a este dispositivo. Tiene una ventana indicadora de dosis restante en la parte inferior del inhalador. Contiene 200 dosis de medicación.

El tamaño de las partículas está alrededor de 1-2 micras, y no contiene aditivos ni proponentes, por lo que la percepción por parte del paciente es escasa.

- Easyhaler® y Novolizer®. Disponen de 200 dosis. El fármaco está en un solo depósito que hay que introducir antes de la primera dispensación. Para cargar una dosis hay que apretar el pulsador hacia abajo hasta oír el clic y soltar. Tienen indicador de dosis disponibles. Además, Novolizer® incorpora un sistema audible y visible de inspiración enérgica del fármaco. Como inconveniente se podría decir que a veces al escuchar el clic el paciente corta la inspiración y no permanece en apnea.
- Genuair®. Es un dispositivo más moderno, basado en el Sistema Novolizer®, añadiendo diversos sistemas de seguridad, como un mecanismo para evitar la repetición inadecuada de la dosis, un sistema de bloqueo al final de la última dosis para evitar el uso de un inhalador vacío, y es desechable.

- Twisthaler®. El dispositivo tiene forma de cilindro. Para su utilización debe colocarse en posición vertical, con la parte coloreada hacia abajo. Al destaparlo se carga automáticamente y tras la inhalación se vuelve a tapar. Al llegar la última dosis se bloquea. Tiene contador de dosis en la parte inferior.
- NEXThaler®. Es el primer dispositivo multidosis de polvo con partículas ultrafinas. Tiene un diseño compacto, deslizándose la tapa sin separarse del dispositivo. La técnica de inhalación es muy sencilla, basta con abrirlo y la dosis ya está preparada para su inhalación. Se oye un clic cuando se ha utilizado correctamente; en caso contrario deberá repetirse la inspiración. Si se cierra el dispositivo sin inhalar el fármaco, la dosis no se pierde, vuelve al reservorio. Dispone de un contador de dosis que no cambia si no se ha realizado la inhalación de forma correcta, lo cual ayuda a estimar el cumplimiento del paciente.

Ellipta®. De próxima comercialización.

Ventajas

- La eficacia clínica es igual o superior a la obtenida con los cartuchos presurizados.
- Desaparece el problema de coordinación entre la pulsación y la inhalación.
- No utilizan gases propelentes contaminantes. El sistema Turbuhaler no contiene aditivos, evitando el posible efecto irritativo de éstos.
- Presentan indicador de dosis restantes.
- Hay estudios que demuestran que son los preferidos por los pacientes y el personal sanitario.

Inconvenientes

- Precisan un flujo inspiratorio alto, por lo que no son útiles en pacientes menores de 5 años y pacientes muy obstruidos. El sistema Novolizer® se ha diseñado con menos resistencia por lo que se puede utilizar con flujos inspiratorios más lentos, de forma que requiera menos esfuerzo.
- Producen un mayor impacto orofaríngeo, aumentando los efectos secundarios locales.
- Requieren una inspiración voluntaria, por lo que no pueden usarse en pacientes inconscientes ni con ventilación mecánica.
- En algunos dispositivos, si se sopla en la boquilla se pierde la dosis preparada.
- En algunos casos, no se percibe la inhalación.
- El precio es superior a los ICP.
- Les puede afectar la humedad, siendo en ese caso ineficaz el fármaco.

Técnica de inhalación de los DPI multidosis

1. De pie o bien sentado, tras cargar correctamente la dosis, de forma diferente según el dispositivo utilizado, hay que realizar una espiración lenta y profunda fuera de la boquilla.
2. Colocar la boquilla del dispositivo entre los dientes y sellar los labios a su alrededor.
3. Inspirar profunda y sostenidamente.
4. Permanecer en apnea durante 5-10 segundos.
5. Si hay que realizar más inspiraciones esperar al menos 30 segundos.
6. Cerrar el dispositivo y enjuagarse la boca.

Mantenimiento y limpieza

Se limpiará con un paño o papel seco la boquilla después de su utilización. Nunca utilizar agua. Deberá conservarse en un lugar seco para preservarlo de la humedad.

Tabla 2. Dispositivos y fármacos comercializados

Grupo farmacológico	Fármaco	Nombre comercial	Tipo de dispositivo-dosis (µg)	
GLUCOCORTICOIDE	Budesonida	Pulmicort Turbhaler	DPI 100, 200, 400	
		B, Pulmician	pMDI 50, 200	
		Olfex Bucal	pMDI 50, 200	
		B, Aldounion	DPI 100, 200, 400	
		B, Easyhaler	DPI 200, 400	
LABA	Formoterol	Novopulm Novolizer	pMDI 200	
		Ribujet	DPI caps inhal 200, 400	
		Miflonide		
		Fluticasona	Fluonide	pMDI 50, 250- DPI 100, 500
		Beclometasona	Beclonase	pMDI 50, 250 pMDI 50
GCI + LABA	Formoterol	Asmanex Twister	DPI 200, 400	
		Ciclesonida	Alvesco	pMDI 160
		Formoterol	Foradil Neo-F, Aerolizer Broncoral Neo- B, Aeroliz. Formatrix Novolizer Oxis Turbuhaler Nebliq Formoterol Aldounion Formoterol Stada	pMDI 12- DPI 12 pMDI 12- DPI 12 DPI 6, 12 DPI 4, 5, 9 DPI caps inhal 12 DPI caps inhal 12 DPI caps inhal 12
		Salmeterol	Serevent - S. Accuh. Betamican - B. Accuh. Inaspir - I. Accuh. Beglan - B. Accuh.	pMDI 25, DPI 50
		Indacaterol	Onbrez Breezhaler Oxil Breezhaler Hirobriz Breezhaler	DPI caps inhal 150, 300
SABA	Salbutamol	Symbicort Turbuhaler Rilast Turbuhaler	DPI 4, 5/80, 4, 5/160, 9/320	
		Seretide - S. Accuhaler Brisair - B. Accuhaler Plusvent - P. Accuhaler Anasma - A. Accuhaler Inaladuo - I. Accuhaler	pMDI 25/50, 25/125, 25/250 - DPI 50/100, 50/250, 50/500.	
		Foster - F. Nexthaler Formodual	pMDI 6/100 - DPI 6/100 pMDI 6/100	
SABA	Terbutalina	Ventolin Salbutamol Aldounion Salbutamol Sandoz Ventolaido	pMDI 100	
		Terbasmin Turbuhaler	DPI 500	
GCI + SABA	Salbutamol+Beclometasona	Butosol	pMDI 100/50	
ANTICOLINÉRGICOS	Ipratropio	Atrovent Atroaldo	pMDI 20 pMDI 20	
		Tiotropio	Spiriva Handihaler Spiriva Respimat	DPI caps inhal 18, INF 2.5
		Bromuro acilidinio	Eklira Genuair Bretaris Genuair	DPI 322
		Bromuro glicopirronio	Seebri Breezhaler	DPI caps inhal 44
CROMONAS	Cromoglicato disódico	Tilad	pMDI 2mg	
		Frenal	DPI caps inhal 20mg	

Ilustración 1 DPI: inhalador de polvo seco; GCI: glucocorticoide inhalado; INF: inhalador de niebla fina; LABA: agonistas adrenérgicos β_2 de acción larga; pMDI: inhalador de cartucho presurizado de dosis medida; SABA: agonista β_2 de acción corta.

3.2. Nebulizadores

Son aparatos que se emplean para administrar fármacos en forma de una fina niebla, para que puedan ser inhalados fácilmente a través de una mascarilla facial o de una boquilla. Estos dispositivos generan aerosoles de partículas líquidas, de diferentes tamaños, que se obtienen por acción de un chorro de aire o una vibración ultrasónica sobre un líquido, rompiendo la tensión superficial de éste y formando una niebla. El fármaco aerosolizado está disuelto en el líquido. Suministran partículas de entre 1-5 micras.

En función del principio físico por el que se obtenga la nebulización del líquido, distinguimos dos tipos: nebulizadores tipo jet y nebulizadores ultrasónicos. Todos tienen en común: el reservorio, la mascarilla o boquilla y el compresor.

Neumático o tipo jet

La fuente generadora puede ser una bombona de oxígeno o una fuente de aire comprimido. Esta fuente de aire u oxígeno a presión produce una corriente de gas que impacta sobre el fármaco líquido, produciéndose el aerosol. Cuanto mayor es el flujo gas, menor es el tamaño de las partículas, que oscilan entre 2-5 micras.

Ultrasónico

La fuente generadora es un compresor de ultrasonido. Convierte la energía eléctrica en ondas ultrasónicas, que al pasar a través de la solución produce la división del líquido en partículas nebulizadas. El tamaño de las partículas depende de la frecuencia de las vibraciones, oscilando entre 1-6 micras. Son ineficientes para nebulizar suspensiones (budesonida...). Es más caro.

De malla vibrante

Utilizan energía eléctrica y pueden nebulizar suspensiones y soluciones. Tiene la ventaja que produce mayor cantidad de fármaco nebulizado, aporta un mayor depósito pulmonar y son portátiles. Son más caros que los neumáticos.

Ventajas de los nebulizadores

- No requieren coordinación disparo-inspiración para su uso.
- Fluidifican las secreciones.
- Permiten administrar mezclas de fármacos y modificar sus dosis.
- Son compatibles con oxigenoterapia y ventilación asistida.

Inconvenientes

La eficacia es variable, dependiendo del nebulizador, de la técnica y factores del paciente.

- Precisan más tiempo.
- Ruidoso.
- Son más caros y complejos. Precisan de una fuente de energía, aire comprimido u oxígeno.
- Equipo poco transportable.
- Requieren manipulación de los medicamentos, con el riesgo de infra-sobremedicación o contaminación.
- Precisan limpieza y mantenimiento rigurosos.

En definitiva, la administración de medicamentos inhalados mediante los MDI o DPI es la que reúne mayores ventajas. Siempre que sea posible, se recomienda en todas las edades, utilizar MDI con cámara frente a los nebulizadores por su mayor comodidad, efectividad, mayor depósito pulmonar, tiempo de permanencia más corto en Urgencias y menor coste y riesgo de efectos secundarios. Por tanto, la nebulización ha quedado reducida a: crisis de broncoespasmo moderada-grave, ya que permite la administración de oxígeno de forma simultánea, para la politerapia inhalada, cuando se precisan altas dosis de fármaco inhalado o cuando existen problemas de comprensión del manejo de dispositivos manuales.

Si se emplean los nebulizadores en el asma y dado que su indicación estaría justificada en las crisis de asma graves, se recomiendan los nebulizadores neumáticos tipo jet® con oxígeno (flujo mínimo de 6-8 L/min) y no con aire comprimido. El volumen total de la solución a nebulizar es de 3-5 ml, no obstante la dosis administrada es más imprecisa que si se utiliza MDI con cámara (depósito pulmonar de alrededor del 12% frente al 20% si se utiliza MDI con cámara).

Limpieza

Para mantener el buen funcionamiento de estos dispositivos deberá hacerse un adecuado mantenimiento, lavándolos con agua jabonosa, posterior enjuague con agua y dejar secar al aire después de cada uso. Además, cada nebulizador debe sumergirse diariamente durante 30 minutos en ácido acético al 2.5%.

4. Consideraciones para la elección del tipo de inhalador

Hasta la fecha, no hay evidencia suficiente que sugiera que un dispositivo sea el de mayor efectividad. Es más, se ha demostrado que la eficacia de los distintos dispositivos es similar cuando se efectúan correctamente todas las maniobras. Por ello, se concluye que la elección del sistema generador de aerosoles no se debe basar en la eficacia del dispositivo, sino en factores relacionados con los pacientes.

Por tanto, para elegir de forma adecuada un dispositivo, se deberán tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Tipos de **dispositivos disponibles** para el fármaco elegido. Ver tabla 2.
- **La edad del paciente.** Para niños menores de 6 años y pacientes añosos el pMDI con cámara espaciadora es el sistema de primera elección. En el caso de los niños, según las recomendaciones de la GINA (Global Initiative for Asthma), los menores de 4 años deberán usar la cámara espaciadora con mascarilla facial, sustituyéndola a partir de entonces por pieza bucal lo antes posible, ya que aumentará la eficacia de la liberación del aerosol. En niños mayores de 6 años se decidirá entre pMDI con cámara espaciadora con boquilla o DPI. Y en mayores de 8-9 años y adultos se opta por pMDI con/sin cámara o DPI. Actualmente, no hay evidencia de que el DPI aporte un beneficio clínico adicional sobre el pMDI, pero puede estar recomendado como alternativa con ventajas medioambientales al pMDI.

Tabla 3. Elección del dispositivo según edad

Edad	Dispositivo recomendado
≤4 años	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara con mascarilla facial • Nebulización con mascarilla facial
4-6 años	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara con boquilla • Nebulización con máscara o boquilla
6-9 años	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara con boquilla • ICP activado por la inspiración • DPI
≥ 9 años y adultos	<ul style="list-style-type: none"> • ICP con/sin cámara • ICP activado por la inspiración • DPI
Edad avanzada	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara • ICP activado por la inspiración • DPI/Nebulización

- **Destreza individual.** Probabilidad del correcto uso por parte del paciente.
- **Situación clínica.** En este apartado, habría que considerar la gravedad de la crisis asmática, los problemas de coordinación respiración-pulsación, limitaciones funcionales en relación con otras enfermedades (alteraciones osteo-musculares, patología pleural), si están laringuectomizados, etc.

Tabla 4: Elección del dispositivo en situaciones especiales

Problemas coordinación respiración-pulsación	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara • ICP activado por la respiración • DPI
Flujo inspiratorio bajo (18-30l/min)	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara • ICP activado por la respiración • Nebulización
Coma	<ul style="list-style-type: none"> • ICP con o sin espaciador acoplado a respirador (sincronizarse con respiración) • Nebulizador
Laringuectomizados	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulizador • DPI • ICP con o sin adaptador
Limitaciones funcionales (artropatías deformantes)	<ul style="list-style-type: none"> • ICP activado por la respiración • DPI • Nebulización
Parálisis facial	<ul style="list-style-type: none"> • ICP + cámara
Miopatías	<ul style="list-style-type: none"> • ICP con o sin cámara • DPI
Exacerbación grave del asma	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulizador • ICP con cámara

- **Situación familiar y económica.** Conveniencia para el paciente, familia, maestros...respecto al tiempo necesario para la administración del fármaco, limpieza, mantenimiento y comodidad de transporte. La evidencia costo-beneficio favorece a los pMDI (más baratos) como tratamiento de primera línea en todos los pacientes con asma estable, hasta que otras razones específicas se identifiquen.
- **Preferencia del paciente y la comprobación del educador de la correcta técnica de inhalación por parte del paciente.** Es considerado un aspecto muy importante el permitir al paciente participar en la elección del dispositivo, mostrándole todos, enseñándole la técnica correcta de cada uno de ellos, explicándole las ventajas e inconvenientes que tienen y decidiendo finalmente y

de forma conjunta, el mejor para él. Este consenso es un factor importante en la aceptación y adhesión al tratamiento.

- **Experiencia previa.**
- En situaciones donde sea necesario utilizar distintos fármacos, es preferible la utilización de combinaciones, en lugar de usar los fármacos por separado. Y si hay que utilizar una combinación de dispositivos es aconsejable **la combinación de un mismo tipo de inhalador**, ya que cada dispositivo tiene una técnica de inhalación diferente, lo que daría lugar a la confusión.

En cualquier caso, los pacientes deberían ser entrenados antes de la prescripción de cualquier dispositivo y evaluar su correcta utilización en las sucesivas visitas.

5. Errores frecuentes de la técnica de inhalación

Los errores más frecuentes y específicos para cada uno de los dispositivos son:

- Cartucho presurizado. La incoordinación entre la pulsación y la inhalación. Flujo inspiratorio demasiado rápido. Apnea posterior demasiado corta. No agitar el cartucho. Detener bruscamente la inhalación (efecto frío-freón). Varias pulsaciones en una misma respiración.
- Cámara espaciadora. Ensamblar mal las partes. Presencia de carga electrostática (disminuye la dosis que se proporciona). Excesivo retraso entre la pulsación y la inhalación. Inhalación demasiado rápida. Pulsar más de una vez el dispositivo para 1 sola inhalación.
- Inhaladores de polvo seco. No generar el flujo necesario. Exhalar en el dispositivo, antes de la inhalación. No poner el dispositivo en la posición adecuada. No cargar la dosis. No abrir o cerrar el dispositivo adecuadamente.
- Nebulizadores. Es frecuente observar que la presión del aire no es suficiente para la correcta nebulización y fallos a la hora de la dispensación del fármaco en el reservorio.

Es importante también el correcto mantenimiento de cualquier dispositivo que se utilice.

6. Conclusiones

Actualmente se encuentran disponibles para el tratamiento del asma bronquial diferentes sistemas de inhalación que debemos conocer, saber manejar y elegir el más conveniente para cada persona y caso.

Es esencial el adiestramiento de la técnica de inhalación para que estos dispositivos sean eficaces. Esto conlleva los siguientes pasos. En primer lugar, mostrar los diferentes sistemas de inhalación existentes para que el paciente pueda elegir, en la medida de lo posible. Después, el educador explica la técnica de inhalación y hace una demostración práctica, que posteriormente tiene que ser repetida por el paciente las veces que sea necesario. El educador elogiará o corregirá al paciente, según sea necesario. A lo largo del seguimiento y cada vez que se presente un empeoramiento se revisará la técnica de inhalación.

Se seleccionará el dispositivo más adecuado para el paciente en función de su edad, situación clínica, familiar y económica, la preferencia del paciente y su experiencia previa.

Siempre que la técnica sea la correcta, la vía inhalatoria sigue siendo de elección en estas patologías, por lo que es fundamental para el éxito terapéutico involucrarse en la educación del paciente.

7. Bibliografía recomendada

- 1) DE LA HIJA, MB. (ed) (2007). «Dispositivos de inhalación para asma y EPOC», Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha, vol. VIII, N° 1.
- 2) GINA (Global Initiative for Asthma). (2010). Estrategia global para el tratamiento y prevención del asma.
- 3) HERNÁNDEZ, D. (2005). «Bases de la terapia inhalatoria», en S. Quirce, et al. (editores), Asma, clínica y terapéutica, 1ª ed., vol. 2, cap. 15, Barcelona: mra ediciones, pp. 257-272.
- 4) MARTÍNEZ, E. (2010). «Control del asma: un objetivo lejano», Archivos de Bronconeumología, vol. 46, núm. 7, pp. 347-348.
- 5) ORTEGA, C., et al. (2012). «Asma: educación sanitaria, autocontrol y medidas preventivas», Pediatr Integral XVI (2), pp. 141-148.
- 6) PLAZA, V., et al. (2012). « Physicians' Knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain», J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 25, pp. 16-22.
- 7) QUIRCE, S. (ed.) (2010). Gema educadores. Manual del educador en asma. Madrid: Luzán 5, S.A.
- 8) SEPAR-ALAT. (2013). «Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada», Archivos de Bronconeumología, 49, supl 1, pp. 2-14.
- 9) SOL, M. (2004). «Terapia inhalatoria y espaciadores en asma infantil», Archivos de Alergia e Inmunología Clínica, 35,3, pp. 72-79.

- 10) SPITALERI, G., et al. (2008). «Dispositivos para el suministro de la terapia inhalada», en S. Rueda, et al. (ed.), Asma y Educación Monografía 2008, pp. 49-58.
- 11) ÚBEDA, MI., et al. (2013). «Dispositivos de inhalación, El Pediatra de Atención Primaria y los dispositivos de inhalación», Documentos técnicos del GVR (publicación DT-GVR-X).



Bloque III

Diagnóstico etiológico del paciente con alergia al polen de olivo



CAPÍTULO 6

¿Sensibilización o alergia?

Pilar Serrano Delgado. Carmen Moreno Aguilar

UGC Alergia-Inmunología.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

1. Introducción

Tal y como se comentará en el capítulo siguiente actualmente el “Diagnóstico Molecular” en alergia nos permite diferenciar si la sensibilización frente a un determinado polen, o a cualquier otra fuente alérgica, sería consecuencia de la detección de IgE específica frente a alérgenos genuinos o frente a marcadores de reactividad cruzada. Esto nos va a permitir definir distintos fenotipos en nuestros pacientes, lo que tendrá consecuencias tanto diagnósticas como terapéuticas.

2. De la fuente alérgica al alérgeno

El enfoque etiológico de las enfermedades alérgicas se basa actualmente en la identificación de los alérgenos causantes de la sensibilización. Es por tanto indispensable saber distinguir entre el término “alérgeno” (que corresponde a una molécula determinada) y la “fuente alérgica” natural, la cual suele poseer múltiples alérgenos.

Los alérgenos son proteínas o glicoproteínas capaces de inducir la producción de anticuerpos IgE específicos en individuos susceptibles de desarrollar enfermedades alérgicas. Aspectos moleculares como su tamaño, solubilidad, compactación molecular y su estabilidad contribuyen notablemente a su potencia alérgica.

En los últimos años, con el desarrollo de la biología molecular, muchos de los alérgenos han sido clonados, producidos como proteínas recombinantes, y se ha identificado su estructura molecular y su función. De esta forma se ha logrado conocer mejor la relación entre la clasificación filogenética de las especies vegetales y los patrones alérgicos presentes en los pólenes de una cierta zona geográfica (A. Pomés, 2007).

No todos los alérgenos de una determinada fuente alérgica se reconocerán con la misma frecuencia. El concepto de alérgeno principal, genuino o “mayor” se emplea para designar aquellos alérgenos con una frecuencia de reconocimiento superior al 50 % entre los pacientes alérgicos a la fuente alérgica de la cual proceden, mientras que se define como alérgeno “menor” aquella proteína con una frecuencia de reconocimiento menor del 50 %.

Detectar cada uno de los alérgenos de una determinada fuente alérgica, de forma independiente, nos permitirá trazar el fenotipo de sensibilización de nuestros pacientes.

3. El olivo como fuente alergénica: marcadores de sensibilización genuina

El olivo pertenece a la familia botánica Oleaceae, formando parte de esta familia también el fresno, el jazmín, el aligustre y el lilo, entre otros. Su polen es una fuente alergénica compleja, a partir de la cual se han identificado y caracterizado, a día de hoy, 12 alérgenos. *Ole e 1* es la proteína mayoritaria del polen de olivo (representa hasta un 20% del total del contenido proteico) y muestra una frecuencia de reconocimiento en los pacientes alérgicos a este polen que puede alcanzar el 90%.

Aunque las plantas pertenecientes a la familia Oleáceas están distribuidas selectivamente en diferentes áreas geográficas, hay evidencia de reactividad cruzada entre ellas, lo que puede ser explicado por la homología de secuencia con *Ole e 1*. Proteínas homólogas a *Ole e 1* (*Ole e 1*-like) se han detectado en otros pólenes de esta familia. *Ole e 1* muestra un 87% de identidad de secuencia con *Fra e 1* (fresno), un 90% de identidad con *Syr v 1* (lilo) y un 88% con *Lig v 1* (aligustre).

No solamente existen descritos alérgenos *Ole e 1*-like en la familia Oleáceas. La biología molecular los ha detectado también en plantas no relacionadas taxonómicamente con éstas, como las gramíneas (*Lol p 11*), chenopodium (*Che a 1*), plantago (*Pla l 1*) o el abedul (BB18). Aunque exhiben algún grado de similitud de secuencia con *Ole e 1*, no presentan reactividad cruzada (Rodríguez R, 2007; Palomares O, 2006; MT Berver, 2009).

Fig 1. Comparación de las secuencias de aminoácidos de miembros de familia *Ole e 1*-like por pares².

		% Identity (amino acid sequence)							
S \ I		<i>Ole e 1</i>	<i>Fra e 1</i>	<i>Syr v 1</i>	<i>Lig v 1</i>	<i>Lol p 11</i>	<i>Che a 1</i>	<i>Pla l 1</i>	BB18
% Similarity (amino acid sequence)	<i>Ole e 1</i>	100	87	90	88	27	30	33	29
	<i>Fra e 1</i>	93	100	84	91	30	32	34	30
	<i>Syr v 1</i>	94	91	100	90	28	31	33	28
	<i>Lig v 1</i>	83	95	95	100	28	31	33	29
	<i>Lol p 11</i>	44	44	43	43	100	42	25	33
	<i>Che a 1</i>	49	48	50	51	54	100	24	44
	<i>Pla l 1</i>	49	50	50	52	39	36	100	29
	BB18	47	47	46	48	46	59	40	100

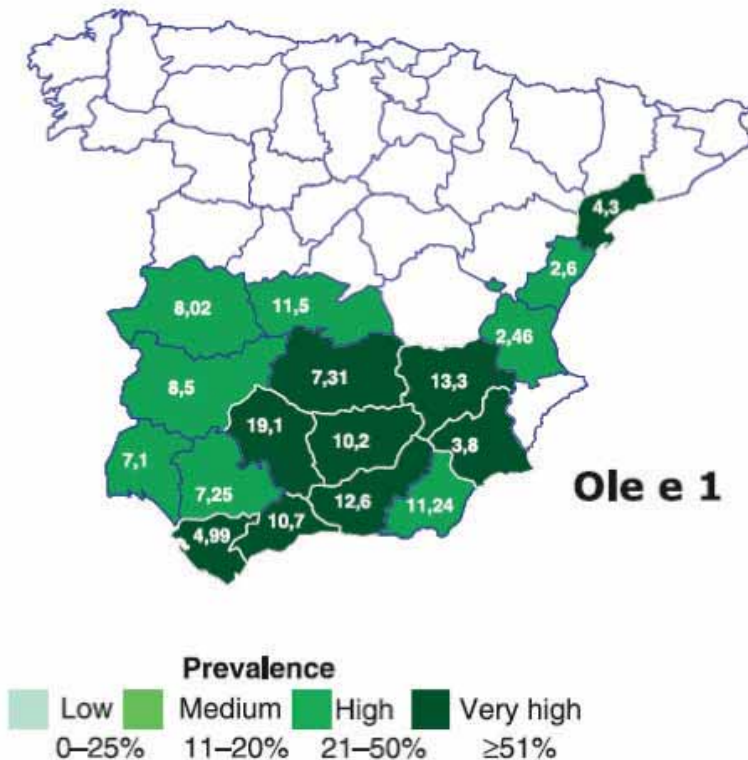
De todo esto se concluye que el alérgeno Ole e 1 puede ser utilizado como marcador para detectar aquellos pacientes que están sensibilizados genuinamente frente a Oleáceas

3.1. Casos especiales

Normalmente una fuente alérgica contiene uno o dos alérgenos mayores.

En España, la frecuencia de sensibilización a Ole e 1 es muy alta y, según se desprende de un análisis epidemiológico basado en diagnóstico molecular realizado recientemente (Barber D, 2008) su reactividad se satura tanto en prevalencia como en valores medios de IgE. En zonas con exposiciones elevadas, como la provincia de Jaén, no muestra ni la prevalencia más elevada ni los valores medios de IgE más altos. Es decir, parece que uno no es “más alérgico” al polen de Olivo si se encuentra expuesto a mayores concentraciones polínicas.

Fig 2. Prevalencia de Ole e 1 (los números dentro de cada provincia indican el valor medio de IgE específica en KU/I)



Cuando en este estudio epidemiológico se analizaron alérgenos menores del polen de olivo (**Ole e 7 y Ole e 9**) se detectaron algunos resultados reveladores. En primer lugar se vio, tal y como se esperaba, que la frecuencia de sensibilización frente a estos alérgenos era más baja que frente a Ole e 1 de forma generalizada en la península. Sin embargo, en zonas de alta exposición polínica esta frecuencia y los valores medios de IgE específica frente a estos alérgenos se incrementan, constituyéndose como alérgenos mayoritarios.

En segundo lugar se detectó que en zonas con exposición polínica extrema al polen de olivo todos los pacientes no presentan el mismo perfil de sensibilización frente a este polen. Así se comprobó que todos los pacientes alérgicos a olivo no tenían por qué estar sensibilizados al que se considera el alérgeno genuino (Ole e 1), al observarse que existían pacientes sensibilizados frente a Ole e 7 y no frente a Ole e 1. En áreas altamente expuestas (Jaén, Córdoba, Málaga, Granada) el 40% de pacientes Ole e 1 negativo estaban sensibilizados a Ole e 7, indicando que estos dos alérgenos tienen comportamientos independientes, mientras que la sensibilización frente a Ole e 9 siempre va ligada a la de Ole e 1. En otras áreas de España, la sensibilización frente Ole e 7 y Ole e 9 constantemente va en paralelo con la sensibilización frente a Ole e 1 (Extremadura).

La sensibilización frente a estos alérgenos (Ole e 7 y Ole e 9) además, se asocia con la presencia de una mayor gravedad de la enfermedad alérgica, al presentar estos pacientes un riesgo dos veces mayor de presentar asma que aquellos que están sensibilizados únicamente frente a Ole e 1. En este sentido, previamente se habían descrito resultados similares (Quiralte J, 2005).

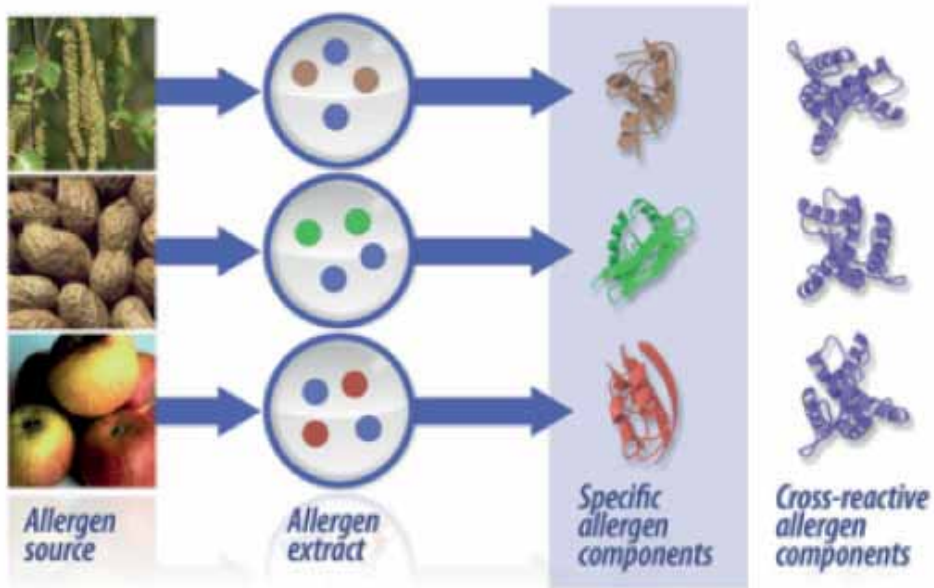
Por tanto, en zonas con mayores concentraciones polínicas no es cuestión de cantidad, si no de calidad. Es decir, parece que uno no es que sea “más o menos alérgico” sino que puede considerarse “alérgico de forma diferente”.

4. Factores de confusión en la alergia al olivo

Hoy en día es frecuente detectar que en zonas donde parece predominar una fuente alérgica concreta los pacientes se encuentre sensibilizados (tanto in vivo como in vitro) a varias. Este hecho define lo que actualmente denominamos “polisensibilización”. Aunque las causas no están bien clarificadas una explicación podría residir en la presencia de alérgenos comunes en las diferentes fuentes alergénicas (panalérgenos). Estos son proteínas alergénicas con una misma función biológica que están presentes en multitud de seres biológicos. Por lo tanto, un paciente cuya alergia está mediada por estas proteínas va a ser alérgico a todas

aquellas fuentes alérgicas que las contienen. Es lo que se conoce como alergia por reactividad cruzada.

Figura 3: . Posible explicación de la polisensibilización (panalérgenos como marcadores de reactividad cruzada).



Panalérgenos son, entre otros, las profilinas y las polcalcinas.

Las profilinas poseen secuencias muy conservadas, con identidades entre el 70-85% (responsables de la reactividad cruzada entre pólenes), y una prevalencia del 20% (alérgenos menores) en la mayoría de los alérgicos al polen. La ubicuidad de estas proteínas de pequeño tamaño molecular (12-15 kDa), presentes en la totalidad de especies animales y vegetales, es lógica si se tiene en cuenta su función esencial en la regulación del ensamblaje de los filamentos de actina. Estas proteínas forman parte, además, de tejidos de almacenamiento (frutas, frutos secos, vegetales, especias, látex) y, por tanto, son también responsables de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales e, incluso, entre pólenes y látex.

Las proteínas ligantes de calcio (polcalcinas) constituyen una superfamilia de proteínas que están presentes mayoritariamente en los pólenes (árboles, gramíneas, malezas). Se caracterizan por poseer entre dos y ocho “motivos” específicos de unión de calcio EF-hand, con estructura conservada. La función de estas proteínas debe ser de gran relevancia para la planta debido al papel esencial del calcio en la germinación del polen (A. Pomés, 2007).

Dada la similitud en las secuencias de aminoácidos de estas proteínas, Ole e 2 (profilina) y Ole e 3 (polcalcina), alérgenos del polen de olivo, pueden utilizarse como marcadores de polisensibilización en pacientes que presenten sensibilización a múltiples fuentes alérgicas (Rodríguez R, 2007).

5. Implicaciones prácticas en el diagnóstico

Cuando evaluamos a un paciente desde el punto de vista alergológico, tenemos que proponernos como objetivo final averiguar cuál es la etiología de su enfermedad. Para ello es indispensable que conozcamos tanto la aerobiología de la zona, como aprender a definir e interpretar las distintas pruebas complementarias utilizadas de forma rutinaria.

Los calendarios polínicos son representaciones gráficas que resumen la dinámica de los principales tipos polínicos de una localidad, ordenados en función de su periodo de polinización. Resultan muy representativos aquellos calendarios elaborados con los datos promedio de diversos años, puesto que incluyen la variabilidad interanual causada por la meteorología (JV Brasó Aznar, 2003). La Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC), a través del Comité de Aerobiología, ofrece información de los principales tipos polínicos en España (<http://www.polenes.com/index.html>).

Cuando los síntomas de un paciente se producen durante unos meses donde una sola fuente alérgica sea la única productora de granos polen en el ambiente, los datos serán clarificadores para orientar la etiología de la enfermedad. Sin embargo, lo más frecuente es encontrar que varias fuentes alérgicas polinizan coincidiendo en el tiempo, lo cual va a hacer necesario el uso de otras pruebas complementarias que ayuden a esclarecer la etiología de la enfermedad.

El conocimiento de los patrones de reactividad cruzada es crucial en el diagnóstico y sobre todo nos ayuda a definir la estrategia diagnóstica de otras pruebas complementarias (Richard W. Weber, 2003). Como hemos comentado anteriormente pólenes relacionados taxonómicamente contendrán proteínas homologas. En nuestra área sería suficiente con testar el polen de olivo, como representante de Oleácea, ya que su cultivo es extenso en nuestra zona. Explorar otros pólenes pertenecientes a esta familia, como por ejemplo el fresno, no tendría mucho sentido ya que este árbol se distribuye principalmente en centro Europa, y su positividad únicamente estaría marcando la sensibilización frente a una proteína homologa (en este caso la Ole e 1-like). De forma similar ocurre con el polen de las gramíneas, una sola sería suficiente para detectar la sensibilización a esta familia taxonómica.

Por otro lado debemos saber que los extractos que se utilizan actualmente para diagnóstico, tanto en pruebas in vivo (prick-test) como in vitro (determinación de IgE específica) proceden de fuentes alergénicas, y consisten en una mezcla de componentes alergénicos y una cantidad de productos no deseables que pueden interferir en el diagnóstico. Es más, contienen una cantidad variable y poco conocida de la concentración de alérgenos e incluso éstos pueden verse afectados por proteólisis o procesos de oxidación. Esto quiere decir, desde un punto de vista práctico, que una prueba positiva a varias fuentes alergénicas podría estar marcando la sensibilización a algún panalérgeno (profilina o polcalcina) y una prueba negativa tampoco excluiría la sensibilización frente a alérgenos pobremente representados en los extractos, como por ejemplo, en el caso del polen de olivo el Ole e 7.

La biología molecular, y el uso de componentes individuales, permiten actualmente el diagnóstico de la sensibilización frente a alérgenos que se encuentran en una proporción muy baja en el grano completo de polen y que pueden estar escasamente presentes cuando se utilizan extractos completos. El diagnóstico de la sensibilización frente a estos alérgenos minoritarios es importante cuando estos son los únicos inductores de los síntomas. De hecho es necesario cuando se han identificado como prevalentes en una determinada población. En el caso del polen de olivo, Ole e 7 se han asociado con la aparición de reacciones adversas con inmunoterapia (Serrano P, 2007) y la sensibilización frente a Ole e 9 y Ole e 10 con la severidad y la persistencia del asma bronquial (Quiralte J, 2005).

En el caso del diagnóstico de la alergia al polen de olivo, se podría decir que (Rodríguez R, 2007):

Un panel de únicamente unos cuantos alérgenos recombinantes es suficiente para diagnosticar la alergia al polen de olivo.

1. Ole e 1 puede utilizarse como un marcador sensibilización genuina frente al polen de Oleáceas
2. los panalérgenos Ole e 2 y Ole e 3 pueden ser usados para diagnosticar la polisensibilización.
3. alérgenos minoritarios como Ole e 7 y Ole e 9 sirven para identificar sensibilizaciones específicas a estas moléculas, que con frecuencia son difíciles de detectar utilizando los métodos diagnósticos habituales.

6. Decisión sobre el tratamiento etiológico (inmunoterapia)

La inmunoterapia alérgeno específica es el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas que permite prevenir la progresión de la enfermedad y tiene

un efecto terapéutico a largo plazo. La identificación del alérgeno responsable de los síntomas es un prerrequisito, que debería considerarse fundamente, para la correcta prescripción de este tratamiento.

Esta identificación puede ser complicada en dos grupos de pacientes, los que se encuentran polisensibilizados a múltiples fuente alérgicas o aquellos con un “fenotipo especial”.

En el caso de pacientes polisensibilizados, diagnosticados por métodos tradicionales (prick-test), la tecnología molecular parece que clarifica el agente responsable de los síntomas. De esta forma se ha comprobado que el uso de estas técnicas conlleva una variación en la actitud terapéutica, de forma que más del 50% de los pacientes sufren un cambio de prescripción, siendo lo más frecuente el trueque de un extracto con dos pólenes por un extracto conteniendo únicamente uno (A. Letrán, 2013). Resultados similares se habían descrito anteriormente (Sastre J, 2012).

Al igual que ocurre con el diagnóstico, los extractos que se utilizan actualmente para inmunoterapia están fabricados a partir de fuentes alérgicas. Este hecho implica que pueden contener mezclas de varios alérgenos (genuinos y marcadores de reactividad cruzada), que éstos se presenten en cantidad variable y normalmente poco conocida, o incluso pueden no contener determinadas proteínas que puedan ser relevantes en una población determinada, bien por tener poca representatividad en la fuente alérgica o por haber sufrido procesos de oxidación o proteólisis.

Los métodos de estandarización actuales utilizados en inmunoterapia se basan en la medición de la potencia alérgica total y la concentración de alérgenos mayores, para definir la dosis efectiva y segura de estos tratamientos. Sin embargo, definen el término de “alérgeno mayor” basándose en una estimación estadística de prevalencia de sensibilización de un determinado alérgeno en una población general de pacientes alérgicos a una determinada fuente alérgica. En el caso del polen del olivo, Ole e 1.

Tal y como hemos comentado anteriormente, se ha comprobado que existen subgrupos de pacientes que reaccionan frente a otros alérgenos, considerados estadísticamente como “alérgenos menores”, convirtiéndose en estas poblaciones en “alérgenos mayores”. En el caso del polen de olivo, Ole e 9 y Ole e 7.

Actualmente la concentración de alérgenos menores no está controlada en los productos para inmunoterapia con las técnicas de estandarización actuales. En extractos de inmunoterapia con polen de olivo se ha comprobado que puede existir una variación extrema en el contenido de Ole e 9, hecho que podría aplicarse al contenido de otros alérgenos menores. Duffort y colaboradores afirman que la falta de control cuantitativo en la concentración de estos alérgenos menores podría ser

el origen de la aparición de efectos adversos cuando se administra este tratamiento. Por lo que sería importante minimizar la variación en el contenido de estos alérgenos para incrementar la seguridad de las vacunas (Oscar Duffort, 2006).

Puede deducirse que estas consideraciones podrían ser extensivas a otras fuentes alérgicas.

Consecuentemente podría decirse que, en el caso del olivo, cuando un paciente se encuentre sensibilizado frente a Ole e 1 (alérgeno genuino) habría que indicar una inmunoterapia que asegure y controle su contenido lote a lote, con el fin de asegurar dosis efectivas y seguras. En el caso de que el paciente presente IgE específica frente a alérgenos menores, Ole e 7 u Ole e 9, habrá que asegurar igualmente que estos alérgenos estén controlados. En caso contrario, la inmunoterapia no estaría tan indicada porque podrían existir pocas posibilidades de éxito a la vez que podríamos inducir una serie de efectos adversos no deseables (reacciones sistémicas) en los pacientes.

Actualmente existe disponible información actualizada de los distintos productos comercializados para inmunoterapia en España en la “Guía Farmacoterapéutica de inmunoterapia”, elaborada por el Comité de Inmunoterapia de la SEAIC. Ésta es una herramienta que ayuda a seleccionar el mejor producto comercializado para cada paciente ofreciendo la posibilidad de realizar una comparación entre productos con un golpe de vista (<http://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>).

7. Bibliografía

- 1) LETRÁN, A. (2013). «Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy», *Ann Allergy Asthma Immunol* 111, pp. 295-297.
- 2) POMÉS, A. (2007). «Alérgenos», En: A. Peláez Hernández, IJ Dávila Gonzalez. *Tratado de alergología*. Majadahonga (Madrid). Editorial Ergon, pp. 3-26.
- 3) BARBER, D. (2008). «Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study», *Allergy* 63, pp. 1550-8
- 4) BRASÓ AZNAR, J.V. (2003). «Valoración de la presión alérgica ambiental», En: JV Brasó Aznar, JV y Jorro Martínez, G. *Manual de alergia clínica*. 1ª edición. Barcelona. Editorial Masson S.A., pp. 123-34

- 5) BELVER, M,T. (2009). «Immunoglobulin E Reactivity to nOle e 1 as a Diagnostic Marker of Allergy to Olea europaea Pollen», J Investig Allergol Clin Immunol 19, pp. 508-516.
- 6) DUFFORT, O. (2006). «Variability of Ole e 9 Allergen in Olive Pollen Extracts: Relevance of Minor Allergens in Immunotherapy Treatments», Int Arch Allergy Immunol 140, pp.131–138
- 7) PALOMARES, O. (2006). «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to Oleaceae», Int Arch Allergy Immunol. 2006; 141(2):110-8.
- 8) QUIRALTE, J. (2005). «Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy», Allergy 60, pp. 360–365
- 9) RICHARD, W. (2003). «Patterns of pollen cross-allergenicity», J Allergy Clin Immunol 112, pp. 229-39.
- 10) RODRÍGUEZ, R. (2007). «Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy», J Investig Allergol Clin Immunol 17, pp. 4-10
- 11) SASTRE, J. (2012). «How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area», Allergy 67, pp. 709-711.
- 12) SERRANO, P. (2007). Sensibilización a alérgenos minoritarios de Olea europaea como causa de reacciones sistémicas por inmunoterapia alérgeno-específica [Tesis Doctoral]. Córdoba: Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba
- 13) <http://www.polenes.com/index.html>
- 14) <http://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>



CAPÍTULO 7

Diagnóstico basado en fuentes alergénicas y en componentes individuales

Carmen Moreno Aguilar. Pilar Serrano Delgado

UGC Alergia-Inmunología.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

1. Introducción

El polen de Olivo es una mezcla compleja de proteínas alergénicas y otros ingredientes no alergénicos, proteicos y no proteicos. En el supuesto de que consiguiéramos eliminar todo el material no alergénico de un extracto de polen de Olivo, el residuo tendría una alta complejidad: que conozcamos, hasta 12 proteínas distintas con capacidad de fijar IgE, más lo que queda por conocer. Si añadimos a esta variedad la propia de los individuos que se sensibilizan, sería demasiado ingenuo pensar que existe una única manera de ser alérgico al polen de Olivo. Hasta hace unos 10 años los clínicos hemos concebido la alergia al Olivo como un problema plano desde el punto de vista diagnóstico (SI/NO) basándonos en el uso del extracto alergénico completo para el diagnóstico. Sin embargo sabíamos que debajo de esa simplicidad debía existir una realidad que se nos escapaba, y que sólo percibíamos a posteriori, cuando algunos pacientes respondían a la inmunoterapia razonablemente y otros mucho menos o en absoluto. La posibilidad del diagnóstico basado en componentes individuales, como veremos a continuación, nos está enseñando cosas muy diferentes y en un tiempo muy diferente.

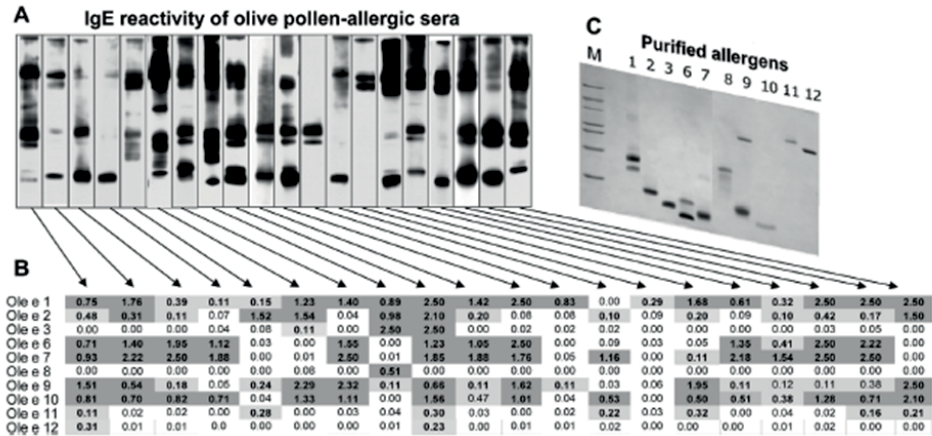
2. Composición alergénica del polen de Olivo

El alergograma del polen de olivo que puede verse en la Figura 1 (Villalba M, 2014) es una imagen compleja que a día de hoy contiene un total de 12 proteínas alergénicas, denominadas sucesivamente Ole e 1 ... Ole e 12. Recientemente se ha descrito el Ole e 13, una taumatina ausente del polen, que se localiza en el fruto, produciendo reacción en relación con el aceite de manera excepcional (Palomares O, 2008). Todas ellas han sido identificadas y caracterizadas. Algunas además han sido clonadas y obtenidas en forma recombinante, lo que ha permitido disponer de cantidades suficientes para analizar su estructura tridimensional, reproducir sus plegamientos y cartografiar sus epítomos secuenciales (propios de linfocitos T) y conformacionales (propios de linfocitos B), para finalmente aplicarlas a ensayos con sueros humanos que definen los modelos de reconocimiento alérgico, los diferentes fenotipos de sensibilización y consecuentemente la mejor adecuación de los productos de inmunoterapia y su uso óptimo en clínica.

La posibilidad de manipular las proteínas alergénicas del polen de olivo en el laboratorio ha conducido a la obtención de productos tales como alérgenos mutantes, derivados hipoalergénicos o fragmentos recombinantes aislados. Todo ello está siendo de utilidad para generar herramientas experimentales tales como modelos de sensibilización animal que permiten profundizar en el fenómeno del reconocimiento inmune o para anticipar tecnologías de utilidad terapéutica o

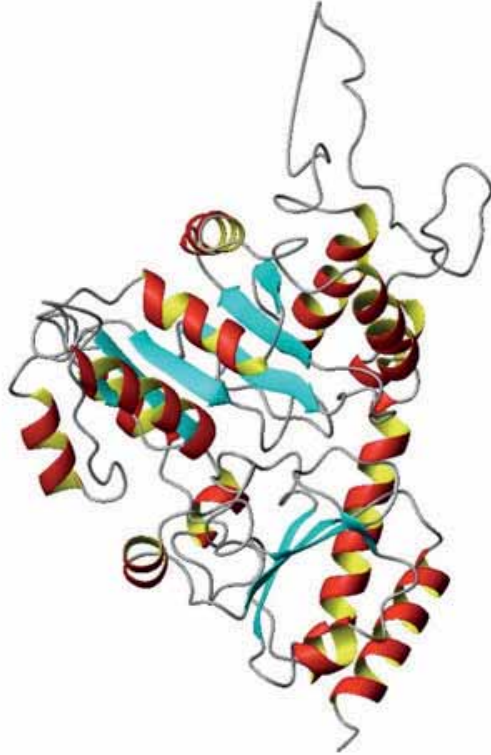
preventiva en humanos. Por ser el alérgeno de mayor reconocimiento en la población alérgica, Ole e 1 es la punta de lanza que tutoriza los programas de investigación más avanzados, destinados a obtener productos de uso clínico.

Fig. 1. Blotting que muestra las diferentes proteínas alergénicas del extracto de Olivo reconocidas por sueros de pacientes. Tomado de Villalba M, 20014



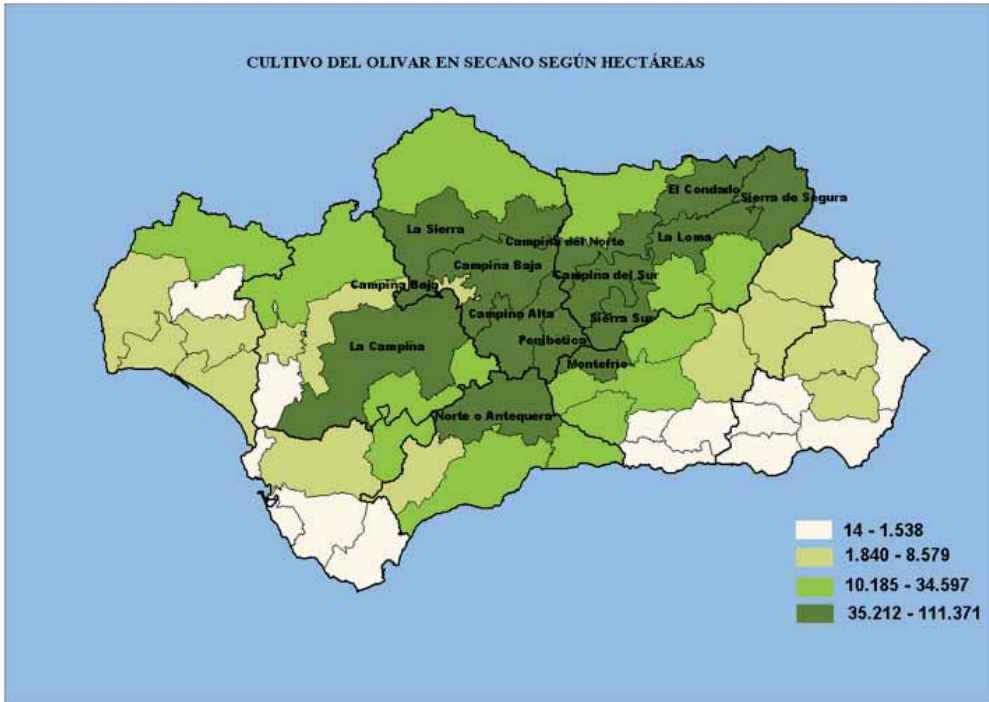
Ole e 1 es el alérgeno mayoritario del polen de Olivo (Figura 2), llegando a ser reconocido por más del 90% de la población sensibilizada (Quiralte J, 2002), lo que en la práctica lo convierte en el principal marcador de sensibilidad verdadera al polen de Olivo en los países mediterráneos. Se trata de una proteína específica de oleáceas que muestra un alto grado de reactividad cruzada con los alérgenos del grupo 1 de *Fraxinus excelsior* (Fra e 1), *Ligustrum vulgare* (Lig v 1) y *Syringa vulgaris* (Syr v 1)¹. Pertenecen a esa misma familia de proteínas algunos alérgenos de *Chenopodium*, *Plantago* y poaceas. Representa una alta proporción (aunque con alta variabilidad) del contenido alergénico del polen de Olivo (García BE, 2011). En poblaciones de pacientes residentes en áreas con una presión de olivar media-baja suele ser el único sensibilizante reconocido (Barber D, 2008).

Fig. 2. Representación tridimensional de Ole e 1. Fuente: SDAP-AllAllergens.



Ole e 7 es una proteína transportadora de lípidos (LTP) que se encuentra en pequeña cantidad dentro del grano de polen, motivo que puede justificar que sensibilice a una pequeña parte de la población alérgica. Sin embargo, en regiones con presión alta-extrema de cultivo de olivar, como el interior de Andalucía (Figura 3), supone un alérgeno que sensibiliza al 50 % de la población (Barber D, 2008). Se pueden encontrar LTPs en diversos tejidos vegetales (pólenes, hojas, frutos) por lo que son sensibilizantes tanto por inhalación como por ingestión. La familia de las LTPs comparten su función biológica pero su similitud estructural es muy variable, por lo que muestran un grado de reactividad cruzada también variable (Tordesillas L, 2011). Sin embargo, desde el punto de vista clínico son marcadores de severidad. Entre los pacientes alérgicos a Olivo, los Ole e 7 positivo tienen una enfermedad más grave que los Ole e 7 negativo, y un comportamiento diferente con la inmunoterapia (menos eficacia, más reacciones adversas). La sensibilización a LTPs es un fenómeno muy frecuente en los países mediterráneos.

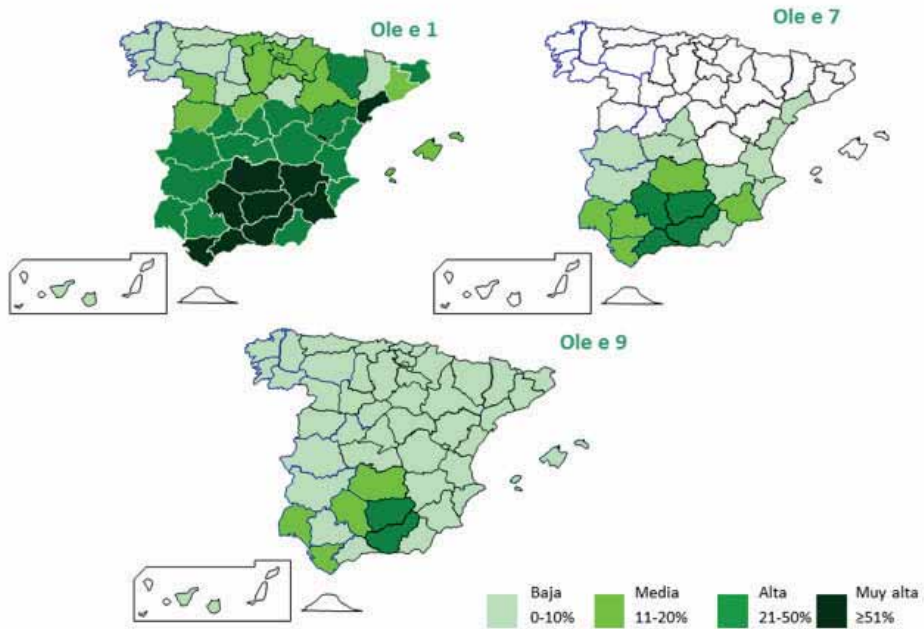
Fig. 3. Fuente: Instituto de Estadística de Andalucía.



Ole e 9 es una glucanasa (Huecas S, 2001), proteína que desde el punto de vista biológico actúa hidrolizando glicanos de la pared celular vegetal y colaborando con otras proteínas (expansinas) en la expansión estructural necesaria para la generación del tubo polínico durante la reproducción sexual de la planta. Su capacidad sensibilizante está entre Ole e 7 y Ole e 1. Por alguna razón que no conocemos, Ole e 9 no es nunca un sensibilizante primario, sino que actúa como “cortejo” de Ole e 1 o de Ole e 7. También constituye un alérgeno mayoritario en las zonas de alta presión de olivar (Barber D, 2008) y se asocia a una forma algo más grave de la enfermedad alérgica por Olivo.

La Figura 4 muestra el mapa de sensibilización a los tres principales alérgenos genuinos del polen de Olivo.

Fig. 4. Prevalencia de la sensibilización a componentes alergénicos de Olivo Tomado de Barber D, 2008.

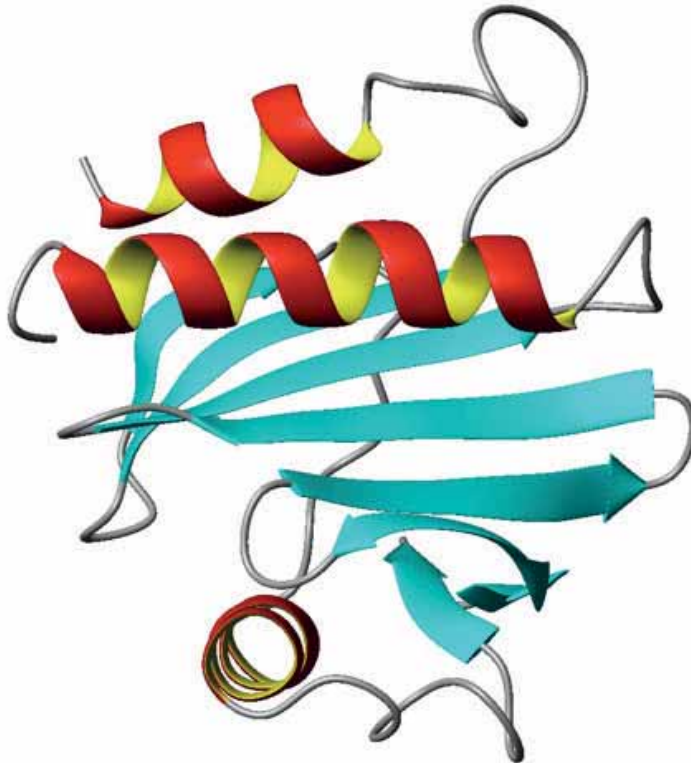


Ole e 2 pertenece al grupo de las profilinas (Asturias JA, 1977), proteínas ubicuas en diferentes organismos vivos, pero especialmente en los tejidos vegetales (Figura 5). Funcionalmente se relacionan con la organización del citoesqueleto, propiciando el control de los microfilamentos de actina. Se trata de proteínas muy antiguas desde el punto de vista filogenético. Su persistencia en condiciones originales confiere a las profilinas una estructura muy similar de una especie a otra, lo que las convierte en panalérgenos o marcadores de reactividad cruzada. Nunca son sensibilizantes primarios y son causa de confusión diagnóstica a menudo. Los pacientes alérgicos a Olivo pueden estar sensibilizados a profilinas como parte de la propia enfermedad, o más frecuentemente, como cortejo de una cosensibilización a gramíneas, ya que las profilinas son frecuentes sensibilizantes secundarios de las expansinas de poaceas⁶

Ole e 3 es marcador de reactividad cruzada entre pólenes (no se encuentra en otros tejidos vegetales). Pertenece al grupo funcional de proteínas transportadoras de calcio (Ledesma A, 1998). Desde el punto de vista estructural tiene muchas similitudes con las polcalcinas de otras oleáceas (Syr v 3), gramíneas (grupo 7), chenopodiáceas (Che a 3), betuláceas (Bet v 4) y otras. Este carácter de panalérgeno polínico es

responsable de numerosos falsos positivos cuando se realiza diagnóstico basado en extracto completo con baterías de múltiples pólenes. Ole e 3 ha sido clonado y su forma recombinante está comercialmente disponible para diagnóstico in vitro. Al igual que se considera para las profilinas, Ole e 3 nunca es un sensibilizante primario.

Fig. 5. Representación tridimensional de Ole e 2. Fuente: SDAP-AllAllergens



Los restantes alérgenos conocidos del polen de Olivo, o tienen menor importancia clínica o ésta aún no se ha identificado: **Ole e 4** es una glucanasa diferente de Ole e 9, **Ole e 5** es una superóxido-dismutasa, **Ole e 6** es una proteína de función desconocida, **Ole e 8** es una polcalcina diferente de Ole e 3, **Ole e 10** es una glicosilhidrolasa que muy posiblemente se identifica con un fragmento de Ole e 9, **Ole e 11** es una pectin-metilesterasa relacionada con el alérgeno mayor de *Salsola kali* y **Ole e 12** es una ioflavona-reductasa (Villalba M, 20014)

Alergeno	P.M. (kDa)	Familia	Alergenoshomólogos
Ole e 1	20-18	Ole e 1	Fra e 1, Lig v 1, Syr v 1 Che a 1, Pla l 1, Lol p 11
Ole e 2	14	Profilina	Grupo 12 gramineas, Bet v 2, Che a 2, Sal k 4, Pho d 2, Mer a 1, Hev b 8, profilinas de alimentos vegetales
Ole e 3	9	EF-hand (polcalcina) (2)	Syr v 3, Grupo 7 gramíneas, Che a 3, Bet v 4
Ole e 4	32	?	
Ole e 5	16	SOD	
Ole e 6	6	?	
Ole e 7	10	nsLTP	Par j 1/2, Art v 3, Pla a 3, nsLTP de alimentos vegetales (Pru p 3)
Ole e 8	21	EF-hand (4)	Bet v 3, Jun o 4
Ole e 9	46	β -1,3-glucanasa	Hev b 2, Alimentosvegetales
Ole e 10	11	C-terminal Ole e 9	
Ole e 11	40	Pectin-metilesterasa	Sal k 1, alimentosvegetales
Ole e 12	35	Isoflavonareductasa	Bet v 6, alimentosvegetales

Tabla I. Alergenos conocidos del polen de Olivo (cortesía Dr Manuel Lombardero).

■ Alergenomayoritario ■ Panalergenosalergenos ■ Minoritarios específicos de Olivo

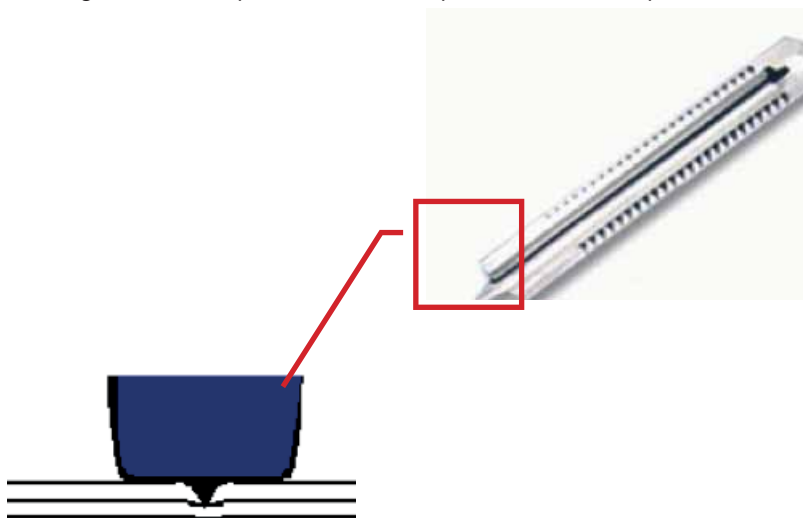
La Tabla I describe los alérgenos de polen de Olivo descritos hasta el momento

3. Herramientas diagnósticas: el significado de cada una de ellas

El itinerario del diagnóstico etiológico en la alergia al Olivo viene definido desde el principio por la intención de tratamiento. Si estamos ante un paciente en el que concurren circunstancias generales que contraindican la inmunoterapia (edad avanzada, enfermedades concomitantes, tratamientos incompatibles), o sencillamente manifiesta la intención de no vacunarse, hacer un diagnóstico etiológico que nos lleve hasta el fenotipado de la enfermedad no resultará efectivo ni eficiente. Por el contrario, si la intención es instaurar un tratamiento etiológico resulta esencial abordar la naturaleza final de la enfermedad para hacer una aproximación al pronóstico y tomar la decisión más correcta en cuanto a la inmunoterapia.

El prick test con extracto completo de polen de Olivo es la prueba más inmediata para demostrar sensibilización. Esta técnica se basa en la demostración indirecta de la existencia de IgE específica frente cualquier proteína alergénica de polen de Olivo (una o más de una), acoplada a la membrana del mastocito, comparando con un control positivo (difosfato de histamina 10 mg/ml) la pápula que produce una gota del extracto glicerinado de polen colocada sobre la piel, cuando es atravesada por una lanceta de tipo Morrow-Brown® (Figura 6). Un prick test positivo significa que el paciente está sensibilizado al polen de Olivo, no indica que esta sensibilización sea responsable de algún síntoma, ni tampoco que sea relevante en la enfermedad. El tamaño de la pápula no es en absoluto un indicador de la gravedad de la enfermedad, ni tan siquiera de la intensidad de la sensibilización.

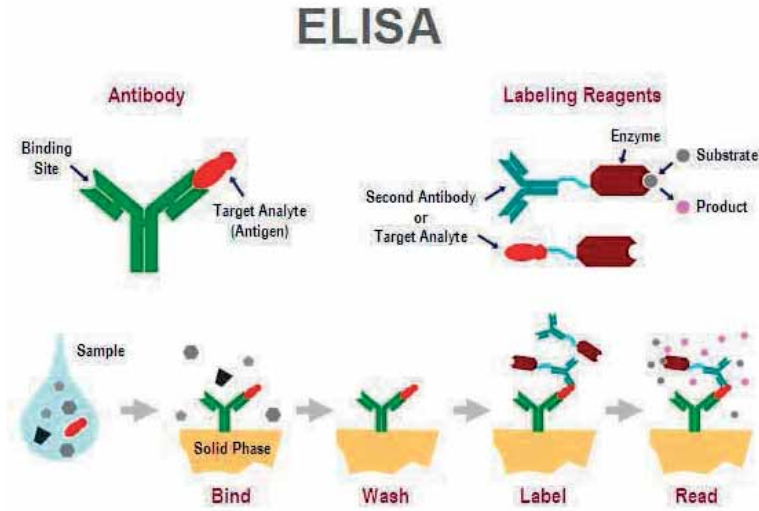
Fig. 6. Lanceta tipo Morrow-Brown para realización de prick-test.



El prick test es una prueba sensible, fácilmente realizable, barata y que ofrece unos resultados de manera inmediata. Todo ello la convierte en una práctica rutinaria de gran utilidad para el cribado de pacientes alérgicos en la consulta, pero es claramente insuficiente para tomar una decisión sobre inmunoterapia con Olivo como se verá en adelante.

La determinación de IgE frente a extracto completo de polen de Olivo en el suero del paciente tiene el mismo significado clínico que el prick test: demuestra sensibilización alérgica. Sin embargo existe una diferencia notable: se trata de un parámetro cuantificable obtenido mediante un ensayo ELISA (Figura 7).

Fig. 7. Esquema descriptivo de la técnica ELISA. Disponible en la red.



Se asume que la determinación de IgE frente a Olivo identifica moléculas de IgE con diferentes especificidades idiotópicas (cada una de las cuales podría corresponder a un alérgeno distinto) y las suma sin distinguirlas (Figura 8), ofreciendo finalmente un resultado que puede verse afectado por el efecto competitivo de la IgG4 de la misma especificidad dependiendo de la arquitectura del ensayo.

Fig. 8. ELISA en cuya fase sólida habríal polen de Olivo completo. Los anticuerpos del paciente reconocen diferentes alérgenos, genuinos o no.

IgE frente a extracto completo

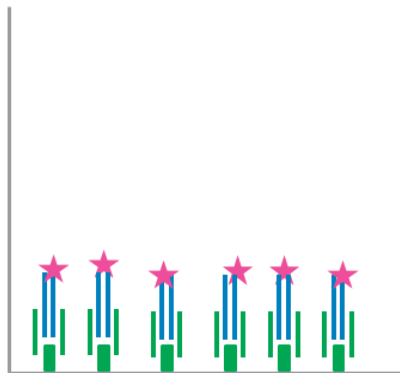


La IgE frente a Olivo completo, en un sentido académico, es el segundo paso tras el prick test en el diagnóstico etiológico de la alergia al Olivo. Con una alta sensibilidad, mejora la especificidad del prick al evitar la cascada inflamatoria que supone la degranulación. Se puede realizar mediante un procedimiento automatizado que maneja altos números de muestras y en sistemas bien organizados es posible obtener en 3-4 horas unos resultados robustos si la tecnología es de alta calidad y su manejo experto.

Lo que en los últimos años ha dado en llamarse **“Diagnóstico Molecular”** en Alergología no es más que la determinación de IgE con una especificidad mayor que la descrita en el apartado anterior. En el ensayo ELISA, el anticuerpo trazador es monoclonal y tiene la especificidad de un alérgeno único, por lo que todas las moléculas de IgE frente a componentes diferentes del polen de Olivo se pueden eliminar con un lavado (Figura 9). Esta técnica también identifica “sensibilización cuantificable” como la anterior, pero a diferencia de la anterior, detecta sensibilizaciones frente a moléculas cuyo significado clínico-biológico ya conocemos, lo que nos permitirá discriminar entre sensibilizantes genuinos y marcadores de reactividad cruzada, definir fenotipos con valor pronóstico, conocer la historia evolutiva de la enfermedad o anticipar la viabilidad de la inmunoterapia como se verá más adelante.

Fig.9. ELISA en cuya fase sólida habría una proteína alérgica individual, reconocida solamente por las moléculas de IgE con la misma especificidad.

IgE frente a un alérgeno individual



4. Algoritmo diagnóstico en la alergia al Olivo

El diagnóstico de alergia al polen de Olivo parte de una situación clínica muy elocuente: episodios de rinoconjuntivitis y asma bronquial durante la primavera, con especial intensidad en el mes de mayo, recidivando un año tras otro con ausencia de manifestaciones en otras estaciones. Si la polinización del Olivo fuera un fenómeno aislado, la coincidencia entre los calendarios de síntomas y polinización y un test diagnóstico basado en el extracto completo podría ser suficiente para establecer que el paciente es alérgico a Olivo, pero las cosas no son tan sencillas: los períodos de polinización de diversas plantas se solapan total o parcialmente (en el sur de España, Olivo y gramíneas prácticamente se superponen) y el cribado diagnóstico con pólenes que se realiza sistemáticamente en las clínicas alergológicas pocas veces muestra una positividad única. Por otra parte, el diagnóstico basado en componentes individuales nos ha enseñado que hay más de una forma de ser alérgico al polen de Olivo, con importantes diferencias clínicas. Como consecuencia de todo ello se impone la necesidad de un algoritmo diagnóstico que involucre todas las herramientas disponibles, incluyendo el conocimiento clínico.

4.1. Fase de Sospecha-Cribado: En esta primera fase se integran tres herramientas diagnósticas: la anamnesis, los calendarios de polinización y los tests diagnósticos basados en el extracto completo.

4.1.1. La anamnesis debe identificar las manifestaciones respiratorias necesarias para sustentar el diagnóstico. Si el cuadro clínico es diferente de rinoconjuntivitis con o sin asma bronquial, cualquier intento de progresar en búsqueda del diagnóstico de enfermedad alérgica por Olivo carece de sentido, aunque haya evidencia de algún test de sensibilización positivo. Dicho de otra manera, una “alergia al Olivo” sin cuadro respiratorio en primavera no es alergia al Olivo.

4.1.2. Los datos aerobiológicos son de gran interés para correlacionar los síntomas con la presencia del polen en el aire. Resulta crítico disponer de datos aerobiológicos locales ya que las variaciones de una a otra región pueden ser importantes en función de diferencias geo-térmicas (Aguilera F, 2013). Resulta muy conveniente el análisis de datos sobre recuentos de largo recorrido en el tiempo, utilizando modelos estadísticos que permiten la predicción, después de identificar patrones de floración y precisar las fluctuaciones y sus factores asociados (García-Mozo H, 20014). También habría que prestar atención a la carga alérgica real, puesto que la variabilidad del contenido alérgico de los granos de un mismo polen puede ser considerable de una región a otra (Galán C, 2013) y como consecuencia,

el recuento de granos podría no ser representativo de la exposición que recibe el paciente de un modo lineal.

4.1.3. El prick test y/o el nivel de IgE frente a extracto completo de Olivo constituyen herramientas necesarias para el diagnóstico porque su negatividad podría ser excluyente, pero la presencia de Ole e 2 y Ole e 3 en el material biológico empleado constituye una causa de “ruido diagnóstico” suficiente para crear incertidumbre sobre la certeza de la sensibilización detectada.

4.1.4. La información recabada en la Fase de Sospecha-Cribado contiene indicios razonables de que el paciente puede ser alérgico al polen de Olivo, pero no es suficiente para afirmar que los alérgenos contenidos en éste son los responsables de la enfermedad.

4.2. Fase de Confirmación Diagnóstica: La principal herramienta diagnóstica empleada en este nivel es la IgE específica frente a componentes alérgicos individuales, con valor de marcador de sensibilización verdadera y eventualmente con valor de marcador de reactividad cruzada (Rodríguez R, 2007).

4.2.1. Para confirmar que un paciente está verdaderamente sensibilizado al polen de Olivo a día de hoy es necesario determinar la IgE específica frente a Ole e 1. En la mayor parte del territorio español, un valor negativo excluye alergia al Olivo, incluso en presencia de prick y/o IgE frente a extracto completo positivos (Orovitg A, 2011).

4.2.2. En caso de negatividad de IgE frente a Ole e 1 en áreas de alta presión de olivar, se debe testar Ole e 7, que también es muy prevalente y que en un porcentaje no desdeñable de la población, constituye el sensibilizante primario.

4.2.3. La determinación de IgE frente a panalérgenos (Ole e 2 y Ole e 3) no tiene valor confirmatorio, pero puede explicar unas positividades en la fase de sospecha sin posterior confirmación (Letran A, 2013). En caso de que Ole e 1 y Ole e 7 fueran negativos, un valor positivo de Ole e 2 o de Ole e 3 debería dirigirnos a buscar un sensibilizante genuino en otra especie botánica, principalmente en gramíneas.

4.3. Fase de Fenotipado: Si se ha confirmado que el paciente es alérgico a Olivo y cuando se pretende la inmunoterapia específica, resulta altamente conveniente definir el perfil de sensibilización tanto como se pueda. Una vez más, estamos hablando de diagnóstico basado en componentes individuales.

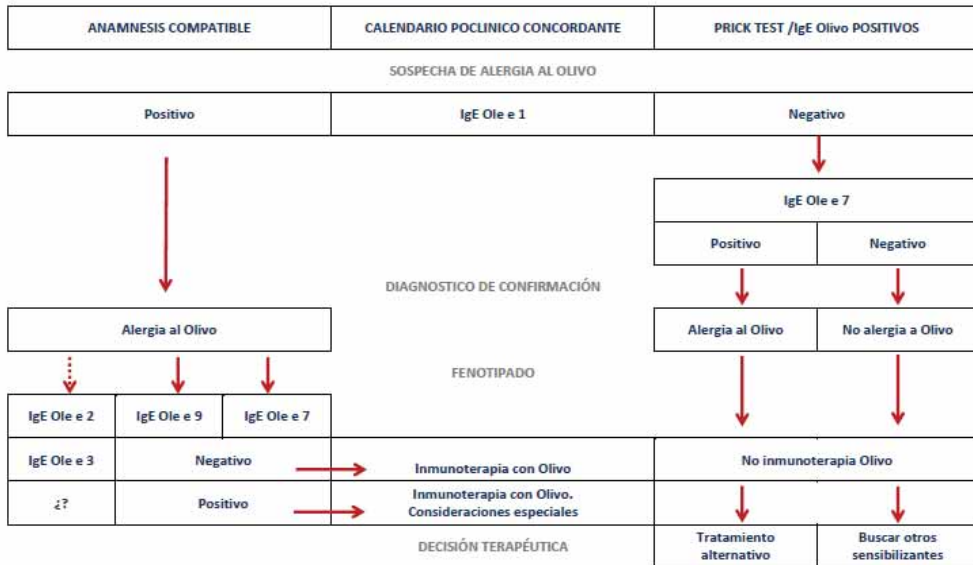
4.3.1. Ole e 9 no ha sido mencionado en el apartado anterior porque prácticamente siempre se asocia a Ole e 1 y por lo tanto tiene el mismo valor que éste como marcador de sensibilización genuina. Sin embargo representa una complicación para la inmunoterapia por la alta variabilidad de su contenido en los extractos de polen de Olivo (Duffort O, 2006) sumado al hecho de que no todas las vacunas comerciales controlan su contenido específicamente (web seaic). Es necesario saber si un paciente está o no sensibilizado antes de seleccionar un extracto de Olivo entre los disponibles para tratamiento, con el fin de garantizar la seguridad del paciente en los cambios de lote.

4.3.2. Los pacientes sensibilizados a Ole e 7 sin Ole e 1 presentan reacciones adversas sistémicas con la inmunoterapia por la especial intensidad de la respuesta alérgica asociada a las LTPs, y tienen muy pocas posibilidades de éxito con la vacunación, posiblemente por el bajo contenido de Ole e 7 en el polen de Olivo presente en los extractos. Como consecuencia, deberían quedar excluidos de este tipo de tratamiento.

4.3.3. Existe una diferencia en la magnitud de la respuesta a la inmunoterapia si el paciente es monosensible a Ole e 1 o si está sensibilizado a Ole e 1 + Ole e 9 / Ole e 7 (datos no publicados).

4.3.4. La profilina Ole e 2 parece tener escasa importancia en la polinosis de Olivo (cuando menos una importancia mucho menor a la que tiene en el caso de la polinosis de gramíneas) pero la polcalcina Ole e 3 parece constituir también un factor de gravedad y en la actualidad su contenido no está específicamente controlado en los extractos de inmunoterapia. Se necesitan más estudios para profundizar en el papel de Ole e 3 en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad alérgica por Olivo.

La Figura 10 es un diagrama que describe el algoritmo diagnóstico de la alergia al Olivo.



5. Bibliografía

- 1) VILLALBA, M. (2014). «The spectrum of olive pollen allergens from structures to diagnosis and treatment», *Methods* 66, pp. 44-54
- 2) PALOMARES, O. (2008). «Airway disease and thaumatin-like protein in an olive-oli mill worker», *N Engl J Med* 358, pp. 1306-8
- 3) QUIRALTE, J. (2002). «Olive allergen-specific IgE responses in patients with Olea europea pollinosis», *Allergy Suppl* 71, pp. 47-52
- 4) GARCIA, B.E. (2011). «Oleaceae-induced polinosis in an área with exposure to olive and ash trees», *J Investig Allergol Clin Immunol* 21, pp. 34-7
- 5) PALOMARES, O. (2006). «The major allergen of olive pollen Ole e 1 is a diagnostic marker for sensitization to Oleaceae», *Int Arch Allergy Immunol* 141, pp. 110-8
- 6) BARBER, D. (2008). «Understanding patient sensitization in complex pollen áreas: a molecular epidemiological study», *Allergy* 63, pp. 1550-8
- 7) TORDESILLAS, L. (2011). «Plant Lipid Transfer Protein Allergens: No cross-reactivity between those from foods and olive and parietaria pollen», *Int Arch Allergy Immunol*, 156, pp. 291-6

- 8) HUECAS, S. (2001). «Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-beta-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence and tissue specificity», J Biol Chem 276, pp. 27959-66
- 9) ASTURIAS, J.A. (1977). «Cloning and expression of the panallergen profilin and the major allergen (Ole e 1) from olive tree pollen», J Allergy Clin Immunol 100, pp. 35-72
- 10) LEDESMA, A. (1998). «Molecular cloning and expression of active Ole e 3, a major allergen from olive-tree pollen and member of a novel family of Ca²⁺-binding proteins (polcalcins) involved in allergy», Eur J Biochem 1, pp. 4544-9
- 11) AGUILERA, F. (2013). «Heat accumulation period in the mediterráneas región: phenological response of the olive in different climate areas (Spain, Italy and Tunisia) », Int J Biometeorol 49, pp. 184-8
- 12) GARCIA-MOZO, H. (2014). «Statistical approach to the analysis of olive long-term pollen season trends in southern Spain», Sci Total Environ 1, pp. 473-4
- 13) GALAN, C. (2013). «Airborne olive pollen counts are no representative of exposure to the major allergen Ole e 1», Allergy. 2013; 68: 809-12
- 14) RODRIGUEZ R, (2007). «Olive pollen recombinant allergens: value in diagnosis and immunotherapy», J Investig Allergol Clin Immunol 17, pp. 4-10
- 15) OROVITG, A. (2011). «Enhanced diagnosis of pollen allergy using specific immunoglobulin E determination to detect major allergens and panallergens», J Investig Allergol Clin Immunol 21, pp.253-9
- 16) LETRAN, A. (2013). «Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy», Ann Allergy Asthma Immune 111, pp. 295-7
- 17) DUFFORT, O. (2006). «Variability of Ole e 9 allergen in olive pollen extracts: relevance of minor allergens in immunotherapy treatments», Into Arch Allergy Immune. 2006; 140: 131-8
- 18) web seaic <http://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica> de inmunoterapia.



Bloque IV

**Pruebas funcionales
en el diagnóstico y
seguimiento del
paciente con asma
por sensibilización al
polen de olivo**



CAPÍTULO 8

Pruebas de función pulmonar y de hiperrespuesta bronquial. Peculiaridades en el paciente alérgico al olivo

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

1. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diferentes células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, cursando con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible, ya sea por medicación o de forma espontánea.

Desde el punto de vista diagnóstico, el clínico debe demostrar la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial¹, mediante un método objetivo con estudios de función pulmonar. La mayoría de las guías internacionales utilizan las medidas de función pulmonar para clasificar la gravedad de la enfermedad, a pesar de la falta de referencias objetivas de esa utilidad y múltiples datos que permiten criticar este uso, sobre todo en niños^{2,3}.

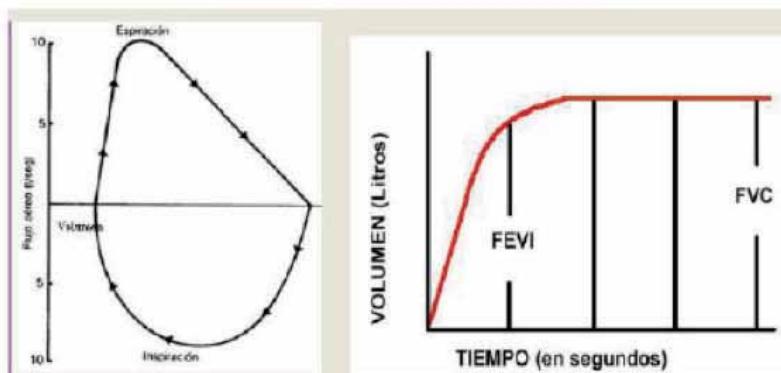
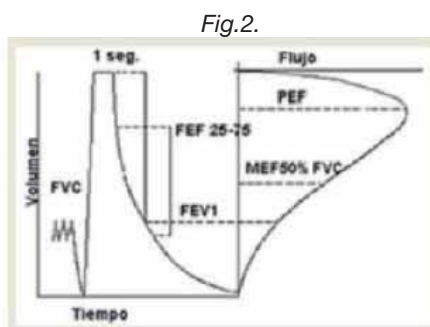
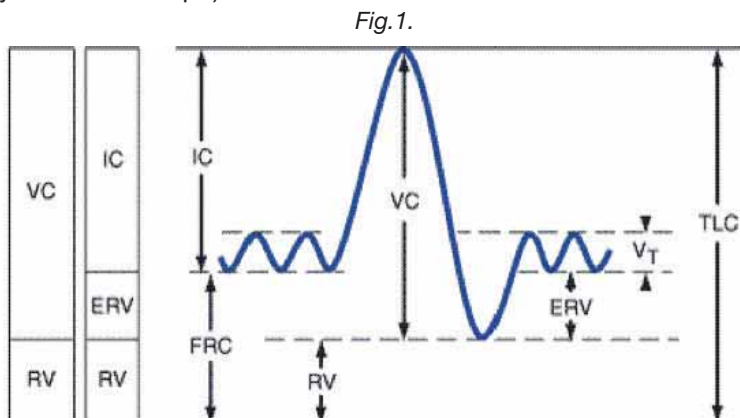
Aún sin estar exentas de limitaciones, la utilidad de las pruebas de función pulmonar en el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad está bien documentada^{4, 5}, siendo sin duda, las exploraciones requeridas con mayor frecuencia por los clínicos encargados del paciente asmático.

Los estudios más frecuentemente utilizados para el diagnóstico de asma son la espirometría, los estudios de hiperrespuesta bronquial y las determinaciones del pico de flujo espiratorio (PEF). No obstante, aunque las determinaciones de PEF crearon importantes expectativas, predominantemente para el control evolutivo de la enfermedad⁶, han sido muchos los estudios que han demostrado sus importantes limitaciones⁷⁻⁹. Creemos que, al menos en adulto, el diagnóstico de asma en asistencia especializada debe objetivarse mediante exploraciones más fiables que los registros de PEF.

La demostración de la presencia de obstrucción al flujo aéreo reversible es el método más rápido y sencillo para objetivar el diagnóstico de asma. En consecuencia, la espirometría es la exploración más frecuentemente utilizada para diagnosticar el asma. La información aportada por la espirometría resulta muy útil, pero sólo si se realiza e interpreta adecuadamente. En caso contrario, puede conducir a errores considerables. La calidad de las exploraciones de funcionalismo pulmonar debe venir determinada por el cumplimiento de las normativas existentes. Tanto la European Respiratory Society (ERS)¹⁰ como la American Thoracic Society (ATS)^{11,12} disponen de esas normativas siendo las más rigurosas y extensas las de la ATS, que recogen desde las especificaciones técnicas mínimas necesarias de los equipos y sus controles de calidad, hasta los requerimientos de formación y destreza que deben poseer los técnicos encargados de la realización de los estudios¹³.

2. Espirometría en el diagnóstico del paciente asmático

La espirometría nos permite objetivar diferentes patrones ventilatorios. En la figura 1 se representan los volúmenes pulmonares estáticos y en la figura 2, los flujos y volúmenes dinámicos que obtenemos mediante maniobra forzada (curva flujo-volumen y volumen-tiempo).



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

En cualquier caso, una espirometría normal es habitual en muchos pacientes asmáticos. Este hecho es especialmente frecuente en niños, incluso en aquellos afectados de asma moderado^{14, 15}. Además, realmente la característica fundamental que define la enfermedad es la variabilidad de la función, que se podrá poner en evidencia en muchos casos mediante la respuesta broncodilatadora. Un incremento en sus valores absolutos igual o superior a 200 ml asociado a un incremento de al menos el 12% de los valores porcentuales respecto a los teóricos se considera un respuesta positiva en adultos¹⁶. En el caso de los niños sería suficiente con un incremento del 9% del valor porcentual del FEV1¹⁷.

3. Estudio de hiperrespuesta bronquial mediante agonistas broncoconstrictores directos

En la clínica el estudio de hiperrespuesta bronquial se realiza habitualmente mediante la determinación de la respuesta a metacolina. Dicha sustancia induce broncoconstricción estimulando directamente receptores específicos localizados en el musculo liso bronquial. En la práctica clínica habitual, la prueba de provocación bronquial con metacolina está indicada en aquellos pacientes que refieren manifestaciones clínicas sospechosas de asma, pero en los que no ha sido posible demostrar la presencia de obstrucción al flujo aéreo reversible o variable, sobre todo si la espirometría basal es normal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la demostración de la presencia de hiperrespuesta bronquial a metacolina ($PC_{20} \leq 8$ mg/ml) no equivale a diagnóstico de asma, pues se ha encontrado hiperrespuesta bronquial a éste agonista en una importante proporción de individuos con bronquitis crónica o EPOC¹⁸, rinitis alérgica¹⁹ y no alérgica²⁰, tuberculosis pulmonar activa²¹, fibrosis quística²², cirrosis hepática²³ e insuficiencia cardiaca izquierda compensada²⁴.

Las contraindicaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina²⁵ se indican en la siguiente (tabla 1). Todas ellas son situaciones que pueden dificultar la interpretación de los resultados de la exploración o que pueden representar un riesgo para el paciente.

Tabla 1

Absolutas	Relativas
- Obstrucción al flujo aéreo intensa (FEV1 <50% del teórico o <1L)	- Limitación al flujo aéreo moderada (FEV1 <60% del teórico o <1.5L)
- Accidente coronario agudo o vascular cerebral en los últimos 3 meses.	- Incapacidad para realizar maniobras aceptables.
-HTA no controlada (sistólica >200 o diastólica >100)	- Embarazo o lactancia.
- Aneurisma aórtico diagnosticado.	- Epilepsia que requiere tratamiento farmacológico.
	- Tratamiento con β -bloqueantes o con fármacos inhibidores de la colinesterasa (miastenia gravis).

Si se indica la exploración, el paciente debe recibir instrucciones concretas acerca del periodo de supresión de fármacos antes de la prueba (tabla 2). Parece razonable retirar la medicación cuando la metacolina se efectúa con fines diagnósticos para evitar factores de confusión.

Fármacos	Periodo mínimo de suspensión
Beta2-adrenergicos inhalado de acción corta	6h
Bromuro de ipratropio	24h
Beta2-adrenergicos inhalado de acción larga	48h
Tiotropio	1 semana
Teofilina rápida	24h
Teofilina retardada	48h
Beta2-adrenergicos oral de acción corta	12h
Beta2-adrenergicos oral de acción larga	12h
Cromoglicatodisódico	8h
Neodocromil sódico	48h
Antihistamínicos H1 orales	3 días
Antagonista de cistenil-leucotrienos	24h
Antihistamínicos nasales tópicos	24h
Esteroides nasales tópicos	2 semanas
Esteroides inhalados	2 semanas

Preparación en el momento de la exploración:

1. Explicar al paciente en que consiste la prueba. Los pacientes deben saber que pueden presentar algunos síntomas leves, como tos u opresión torácica, pero que muchas veces no notan nada.
2. Firma del consentimiento informado.
3. Descartar posibles contraindicaciones para la exploración y revisar la mediación utilizada.
4. El paciente debe saber en qué consiste la exploración y ser capaz de realizar maniobras espirométricas correctas y repetibles.
5. Los pacientes deben estar sentados confortablemente durante la exploración.
6. La auscultación antes de la exploración es recomendable.

La metacolina (Provocholine®) se presenta en viales de 100mgr en forma de polvo seco. El fabricante recomienda diluir el producto con salino fenolado y se

recomienda no almacenarlo más de 14 días una vez diluido. Las tres técnicas más utilizadas para la realización de la prueba son el método dosimétrico donde cada una de las concentraciones se administra en forma de cinco inhalaciones a partir de un nebulizador activado por un dosímetro, que inicia la nebulización coincidiendo con el comienzo de la maniobra inspiratoria. La inhalación a volumen corriente, donde cada una de la concentraciones se inhala durante dos minutos a volumen corriente, a partir de un nebulizador activado de manera continua por una fuente de aire comprimido u oxígeno y por último el método Yan, cada una de las concentraciones se inhala en forma de cinco inhalaciones a partir de un nebulizador que se activa manualmente. Los dos primeros métodos son los más utilizados en la clínica diaria y los resultados obtenidos con ambos se consideraron inicialmente como equivalente²⁶, viéndose posteriormente que ambos métodos no son comparables²⁷. El método Yan²⁸ ha sido utilizado en estudios epidemiológicos, pero su uso en clínica ha sido desaconsejado²⁵.

Expresión de los resultados

El resultado de la prueba de provocación con metacolina suele expresarse mediante la PC20 (concentración de agonista que induce un deterioro del FEV1 del 20%). Cuando tras administrar la concentración de 25 mg/ml de metacolina, no se detecta un deterioro del FEV1 de al menos un 20%, la respuesta debe indicarse como “PC20 >25 mg/ml” y no extrapolar el probable valor de éste parámetro. Si el FEV1 cae más del 20% tras la inhalación del diluyente, no se debe indicar un valor para la PC20, sino señalar que “la exploración no se realizó debido a que se observó un deterioro significativo del FEV1 tras administrar el diluyente”.

El cálculo de la PC20 puede realizarse a partir de la representación gráfica del porcentaje de deterioro del FEV1 (con respecto al valor tras el diluyente) tras cada concentración del agonista en ordenadas versus el logaritmo de la concentración en abscisas. La siguiente fórmula facilita el cálculo del resultado²⁹.

$$PC20 = \text{Anti log} \left[\frac{(\log C2 - \log C1) \times (20 - R1)}{R2 - R1} + \log C1 \right]$$

C1= Concentración de metacolina que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente inferior al 20%.

C2= Concentración de metacolina que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente superior al 20%.

R1= Porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la concentración C1.

R2= Porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la concentración C2.

Aunque la PD20 (dosis acumulativa del agonista que induce un deterioro del FEV1 del 20%) se ha recomendado cuando se utiliza el método dosimétrico, su utilización complica innecesariamente la interpretación de la respuesta y ha sido desaconsejada²⁵.

4. Utilidad de la prueba de provocación bronquial con metacolina

La presencia de hiperrespuesta bronquial a metacolina debe interpretarse como un hallazgo que incrementa las posibilidades de que un paciente concreto, con síntomas sospechosos, sufra asma, pero no tiene valor diagnóstico definitivo por sí misma, es decir, debido a que tiene una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, la prueba es útil para descartar asma en los pacientes que han presentado síntomas recientes. No obstante, la exploración tiene menos utilidad para confirmar el diagnóstico^{30,31} debido a su deficiente especificidad y a su valor predictivo positivo relativamente bajo.

En punto de corte para la PC20 metacolina más generalizadamente aceptado³² es el de 8 mg/ml. Por tanto valores de PC20 \leq 8 mgr/ml indica presencia de hiperrespuesta bronquial y valores $>$ 8 mg/ml traducen respuesta normal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores entre 8 y 16 mgr/ml se consideran dudosos, pues pueden indicar hiperrespuesta bronquial o ausencia de la misma. Con un punto de corte de 8 mgr/ml, la exploración con metacolina muestra un buen comportamiento para diferenciar a los pacientes asmáticos de los individuos sanos³³. Es necesario recordar que todo esto puede aplicarse cuando la determinación de la respuesta se realiza mediante el método de inhalación a volumen corriente, pero parece que la situación puede ser diferente si se utiliza el método dosimétrico.

El resultado negativo de la prueba de la prueba de provocación bronquial con metacolina es útil para descartar el diagnóstico de asma en individuos que han presentado síntomas recientes. Sin embargo, el resultado positivo tiene una utilidad diagnóstica mucho menor. El diagnóstico de asma debe objetivarse en todos los pacientes mediante la demostración de obstrucción al flujo aéreo variable o reversible o de la presencia de hiperrespuesta bronquial, pues de lo contrario puede hacerse un diagnóstico erróneo.

Por otra parte, conviene tener en cuenta que la respuesta a la provocación bronquial con metacolina puede normalizarse, en los individuos con asma alérgica, cuando no se han expuestos a los alérgenos a los que se encuentran sensibilizados durante periodos prolongados de tiempo. Es importante considerar esta posibilidad en los pacientes con asma ocupacional y en los individuos con asma polínica. Por

ejemplo, un paciente con asma sensibilizado a olivo puede presentar una respuesta normal a metacolina cuando la exploración se realiza fuera de la estación polínica, pero la presencia de hiperrespuesta bronquial será evidente poco tiempo después de iniciarse la exposición natural al polen de olivo. Por tanto, en los pacientes asmáticos que no han sufrido síntomas recientes, la exploración con metacolina puede ser normal.

5. Bibliografía

- 1) Guía española del manejo del asma (GEMA).
- 2) SPAHN, J.D. (2004). «Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma?», *Am J Respir Crit Care Med* 169, pp.784-786.
- 3) BACHARIER, L.B. (2004). «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 426-432.
- 4) WEISS, S.T. (1992). «Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study», *Am Rev Respir Dis* 145, pp.58-64.
- 5) FUHLBRIGGE, A.L. (2001). «FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 61-67.
- 6) National Heart, Lung and Blood Institute (1995). «Global Initiative for asthma». NIH Publication 95, pp.3659.
- 7) D'ALONZO, G.E. (1995). «Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV₁ and peak expiratory flow rate in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 152, pp.1097-1098.
- 8) Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). (1994). «Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma», *Br Med J* 308, pp.564-567.
- 9) JONES, K.P. (1995) «Peak flow based asthma self-management: a randomized controlled study in general practice», *Thorax* 50, pp. 851-857.
- 10) QUANJER, P.H. (1994). «Lung volumes and forced ventilator flows. Work Group on standardization of respiratory function tests. European community for coal and steel. Official position of the European respiratory society», *Rev Mal Respir* 11 Suppl 3, pp. 5-40.
- 11) American Thoracic Society. (1995). «Standardization of spirometry, 1994 update», *Am J Respir Crit Care Med* 152, pp. 1107-36.
- 12) American Thoracic Society. (1991). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp.1202-1218.

- 13) GARDNER, R.M. (1986). «Pulmonary function laboratory personnel qualifications», *Am Rev Respir Dis* 134, pp. 623-624.
- 14) BACHARIER, L.B. (2004), «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 426-432.
- 15) MORROW, J.D. (1999). «The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation», *Drug Metab Rev* 31, pp. 117-39.
- 16) American Thoracic Society (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 1202-18.
- 17) DUNDAS, I. (2005). «Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children», *Thorax* 60, pp.13-26.
- 18) KAYAMA, H. (1996). «Influence of baseline airway caliber and pulmonary emphysema on bronchial responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease», *Respir Med* 90, pp. 323-328.
- 19) PRIETO, L. (1998). «Variability of peak expiratory flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing», *Ann. Allergy Asthma Immunol* 80, pp.151-154.
- 20) PRIETO, L. (1993). «Características de la respuesta de las vías aéreas a la inhalación de concentraciones altas de metacolina en pacientes con rinitis y PC20 en rango asmático», *Arch. Bronconeumol* 29, pp. 212-219.
- 21) PARK, I.W. (1982). «Bronchial hyperreactivity in patients with pulmonary tuberculosis», *Am Rev respire Dis* 145, pp. 49.
- 22) EGGLESTON, D.A. (1988). «Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Clinical correlated and possible effects on the course of the disease», *Chest* 94, pp.360-365.
- 23) POLVERINO, M. (1992). «Bronchial hyperresponsiveness (BH) to histamine in liver cirrosis (LC) », *Am Rev Respir Dis* 145, pp. 731.
- 24) SNASHALL, P.D. (1991). «Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 945-956.
- 25) American Thoracic Society. (2000). «Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999», *Am J Respir Crit Care Med* 151, pp. 309-329.
- 26) BRITTON, J. (1986). «Histamine challenge testing: comparison of three methods», *Thorax* 41, pp. 128-132.
- 27) PRIETO, L. (2006). «Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine», *Ann Allergy Inmunol* 97, pp.175-181.
- 28) YAN, K. (1983). «Rapid method for measurement of bronchial responsiveness», *Thorax* 38, pp. 760-765.

- 29) COCKCROFT, D.W. (1983). «Determination of histamina PC20: comparison of linear and logarithmic interpolation», Chest 84, pp. 505-506.
- 30) COCKCROFT, D.W. (1990). «Airway responsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness», Am Rev Respir Dis 142, pp. 497-500.
- 31) BRITTON, J. (1988). «Is hyperreactivity the same as asthma? », Eur Respir J 1, pp. 478-479.
- 32) PRIETO, L. (1991). «Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. I. Repetibilidad, definición de los puntos de corte y métodos para calcular los resultados», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 6, pp. 103-111.
- 33) PRIETO, L. (1991). «Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. II. Utilidad diagnóstica», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 6, pp. 153-159.



CAPÍTULO 9

Respuesta bronquial a agentes indirectos, manitol

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

1. Introducción

El manitol es un agente de alto peso molecular capaz de atraer agua. Se utiliza como diurético osmótico y para mejorar el edema cerebral. Cuando se inhala es capaz de deshidratar la mucosa bronquial, de forma similar a la inhalación de salino hipertónico (4,5%). Esta deshidratación conlleva un incremento de osmolaridad en la mucosa y a la liberación de mediadores de los mastocitos en algunos sujetos¹ y por tanto se le considera como un agente indirecto². Se ha demostrado que en pacientes asmáticos la inhalación de manitol produce una liberación de PGD₂ y LTE₄. La liberación de la PGD₂ mastocitaria se inhibe por cromoglicato disódico y formoterol pero no la de LTE₄^{3,4}. El Manitol comparte muchas de las mismas características de la adenosina monofosfato en el perfil de liberación de mediadores y efecto farmacológico⁵⁻⁷.

Antes de realizarse la prueba de provocación bronquial con manitol deben retirarse una serie de fármacos (tabla 1). También el hábito tabáquico incrementa la respuesta al broncoconstrictor. En un estudio llevado a cabo en 45 sujetos no fumadores y 42 fumadores (todos ellos sin síntomas pulmonares)⁸, el porcentaje de respuesta a manitol fue de un 2,2% en el grupo de no fumadores frente a un 26,1% en el grupo de fumadores (p=0,001). En 7 de 11 sujetos fumadores con respuesta positiva a manitol inicialmente, esta se negativizó tras abandonar el hábito tabáquico.

Fármacos	Periodo mínimo de suspensión
Fármaco	Periodo mínimo de suspensión
B2 inh acción corta	8 h
B2 inh acción larga	24 h
Bromuro de ipratropio	12 h
Antileucotrienos	4 días
Antihistamínicos nasales tópicos	---
Ketotifeno	---
Tiotropio	72 h
Cromonas	6-8 h
Antihistamínicos orales	3 días
Esteroides inh	12 h
Esteroides tópicos nasales	---

Tabla 1. Fármacos a retirar antes de realizar la prueba de manitol

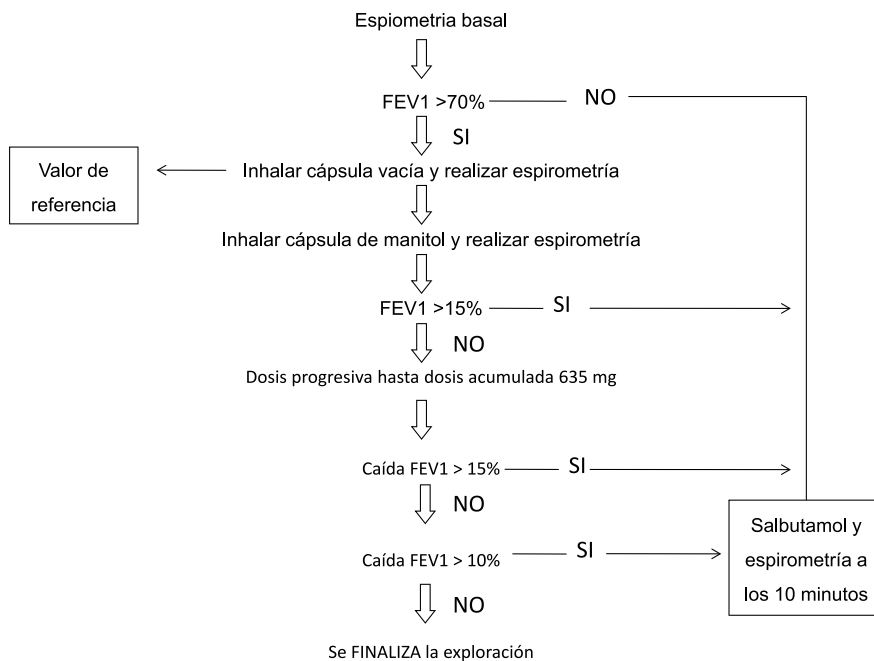
2. Técnica de inhalación de manitol (Osmohaler®)

- 1) Las cápsulas se colocarán en el sistema de inhalación tras lo cual se cerrará el sistema. El inhalador se debe mantener en posición vertical y a continuación se presionará simultáneamente a fondo los dos botones de perforación ubicados a ambos lados del dispositivo. Se debe perforar la cápsula una sola vez ya que si se hace más de una podría provocar que se rompiera o fragmentara la cápsula.
- 2) Tras perforar la cápsula, el inhalador debe inclinarse de modo que la boquilla quede en un ángulo de 45° con el fin de que la cápsula caiga dentro de la cámara giratoria.
- 3) El paciente debe exhalar completamente fuera del inhalador.
- 4) Posteriormente inclinará ligeramente la cabeza hacia atrás y sosteniendo el inhalador a 45°, inspirar rápida y profundamente (desde capacidad residual funcional a capacidad pulmonar total) para llenar los pulmones. A continuación debe tener un periodo de apnea de 5 segundos. Esta maniobra se efectúa llevando el paciente una pinza nasal y se debe oír el giro de la cápsula dentro de la cámara giratoria, esto demostrará que se ha colocado correctamente en el dispositivo.
- 5) Se retira el inhalador de la boca y el paciente exhala y retoma su respiración normal.
- 6) Debe verificarse que la cápsula se ha vaciado correctamente. Si tras la inhalación de la cápsula no se ha vaciado por completo se puede hacer una segunda inhalación, como se explicó anteriormente.
- 7) 60 segundos después de efectuar la inhalación del producto, se efectuarán dos determinaciones del FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo), utilizando el valor más alto del FEV1 de las dos maniobras.

Inicialmente se administra la cápsula vacía. A los 60 segundos se efectuará dos maniobras espirométricas y el valor del FEV1 más alto obtenido tras esta inhalación, será utilizado como el valor de referencia a partir del cual se calculará el valor absoluto de este parámetro que represente un 15% de deterioro. Este valor debe anotarse para conocer cuando interrumpir la exploración. Progresivamente se inhalarán las sucesivas dosis de manitol, efectuándose al igual que con la capsula vacía, las dos maniobras espirométricas, 60 segundos después de inhalar el producto. Se anotará el valor del FEV1 más alto de las dos maniobras. Las siguientes dosis a administrar serán: 5mg, 10mg, 20mg, 40mg (cantidad máxima que puede contener una capsula), 80mg (dos capsulas consecutivas de 40 mg), 160 mg (cuatro capsulas de 40 mg) y 160 mg (cuatro capsulas de 40 mg). La prueba se detendrá cuando se alcance la dosis total de 635 mg o se induzca una caída del FEV1 $\geq 15\%$ (PD15, dosis de agonista necesaria para inducir un deterioro del FEV1 $\geq 15\%$) con respecto al valor basal o un 10% entre dosis. Posteriormente se administrará 200 mcg de

salbutamol, realizando una nueva espirometría al cabo de los 10 minutos. En la figura 1 se resume la técnica para realizar la prueba.

Figura 1. Metodología de la provocación con Manitol



Una caída del FEV1 mayor o igual del 15% sobre el valor de la inhalación del placebo se considera como positiva. El valor se expresa en la dosis no acumulada de manitol en mg que ha producido la caída del 15% del FEV (PD15) (figura 2). En algunos estudios se utiliza el dintel de caída del 10% (PD 10), tal y como se hace en la prueba de hiperventilación eucápnica. Se puede utilizar la oscilometría de impulsos para valorar la obstrucción bronquial.

La prueba con manitol no se afecta con una prueba de metacolina previa ni al contrario⁹.

Figura 2. Cálculo de la PD15 de manitol

$$PD15 = \frac{(D2-D1) \times (15-R1)}{R2-R1} + D1$$

D1: dosis de manitol que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente inferior al 15%

D2: dosis de manitol que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente superior al 15%

R1: porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la dosis D1

R2: porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la dosis D2

3. Manitol inhalado en el diagnóstico y seguimiento del asma.

Los primeros trabajos en los que se utilizó el manitol para el diagnóstico de asma datan de la década de los 90. Anderson et al ¹⁰ demostraron en una población de 25 asmáticos que todos tenían una hiperrespuesta al manitol inhalado (PC20 < 635 mg). Estos mismos autores evidenciaron que pacientes asmáticos graves tenían valores de PC20 < de 35 mg, los moderados < de 155 mg y los leves >155 mg. Aunque la muestra no fue muy grande.

La sensibilidad diagnóstica de la prueba de manitol inhalado varía en función de la población estudiada y de los métodos utilizados en el diagnóstico del asma. Sverril et al ¹¹ estudiaron a 238 adultos jóvenes de una muestra no seleccionada de la que un 21% se les diagnosticó de asma clínico en base a síntomas, función pulmonar y a valores de óxido nítrico exhalado (FeNO). De 33 pacientes con prueba positiva a manitol 30 tenían asma. La sensibilidad diagnóstica fue de 58.8% (95% CI, 50.7% a 62.6%) y la especificidad de 98.4% (95% CI, 96.2% a 99.4%).

En pacientes con EPOC la hiperrespuesta al manitol se ha asociado a un mayor número de eosinófilos y ECP (proteína catiónica del eosinófilo) en el esputo¹².

La PD15 de manitol se afecta por la inhalación de corticosteroides inhalados (CI), incluso puede hacerse negativo¹³. No obstante, la variación de la PD15 de manitol por los CI puede ser diferente en cada paciente, e incluso se pueden encontrar pacientes en los que su PD15 no varíe¹⁴. Cuando se compara la sensibilidad de manitol con un agente directo como la histamina para predecir las agudizaciones de

asma al bajar los esteroides inhalados, parece que la modificación de la PD15 de manitol predice mejor la agudización que la PC20 de histamina¹⁵. Algo similar a lo que se ha demostrado con adenosina¹⁶. La prueba de manitol se ha utilizado en el seguimiento de pacientes asmáticos para disminuir las dosis de esteroides. El uso de la estrategia de bajar los CI en base a la respuesta al manitol¹⁷ frente a la a la clínica llevó consigo una mayor dosis acumulada de CI pero con una mejoría significativa en los síntomas, uso de medicación de rescate y de número de exacerbaciones

4. Manitol inhalado en el diagnóstico del asma por ejercicio.

Anderson et al.¹⁸ estudian a 509 pacientes en los que el diagnóstico de asma se basó en síntomas, presencia de atopia y respuesta positiva a dos pruebas de ejercicio en cinta rodante, así como una prueba de metacolina. La sensibilidad del manitol para identificar a pacientes con prueba de ejercicio positiva fue del 59% para el manitol y del 56% para la metacolina, mientras que la especificidad fue del 65% para el manitol y 69% para la metacolina. El acuerdo entre la prueba de manitol y la de ejercicio fue del 62% y entre la metacolina y el ejercicio del 63%.

Kerten et al¹⁹ estudiaron a 23 niños entre 9 y 18 años y compararon la prueba de manitol con la prueba de ejercicio. El valor predictivo positivo y negativo para el manitol fue del 69% y 91% respectivamente.

Brannan et al²⁰ compararon la prueba de metacolina y de hiperventilación eucápnica (HVE) en 36 asmáticos. Los 28 pacientes con HVE positiva también tuvieron una prueba de manitol positiva.

Holzer et al²¹ estudiaron a 50 atletas de élite que tenían síntomas respiratorios. Veintisiete fueron diagnosticados de asma por un facultativo. Veinticinco pacientes tuvieron una HVE positiva y 26 una prueba de manitol positiva. En otro estudio de estos mismos autores²² estudiaron a 50 atletas de élite con y sin síntomas de asma. En 9 de ellos la prueba con metacolina fue positiva y en 25 la HVE resultó positiva. Todos los sujetos con HVE positiva tenían hiperrespuesta a metacolina.

Sue-Chu et al²³ estudiaron la respuesta a metacolina, adenosina, manitol y prueba de ejercicio en la nieve a 58 esquiadores de fondo de élite. Un 43% presentaron hiperrespuesta bronquial, 23 a metacolina, 5 a adenosina y 3 a manitol. Cuatro de 14 con prueba a metacolina positiva y 4 de 19 con metacolina negativa tuvieron una HVE o prueba de ejercicio en la nieve positiva.

En la Fundación Jiménez Díaz se estudiaron 10 atletas de élite y se les realizó una prueba con metacolina y manitol. En 4 de ellos ambas pruebas fueron negativas,

en 3 ambas fueron positivas, en 2 solo la hiperrespuesta a metacolina fue positiva y en uno solo a manitol²⁴. También se realizó un estudio comparativo de prueba de metacolina y manitol en niños deportistas federados con clínica sugestiva de asma relacionado con el ejercicio²⁵. En este estudio de 23 niños, 18 presentaron un test de metacolina positiva y 10 una prueba con manitol positiva. En 10 ambas pruebas fueron positivas y en 5 negativas. En 8 la metacolina fue positiva y el manitol negativa. Un FeNO mayor de 30 ppb se asoció significativamente a una prueba con manitol positiva.

5. Bibliografía

- 1) ANDERSON, S.D. (2010). «Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance», *Chest* 138 (2 Suppl), pp. 25S-30S.
- 2) COCKCROFT, D.W. (210). «Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance», *Chest* 138(2 Suppl), pp.18S-24S.
- 3) GRANAN, J.D. (2003). «Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation», *Eur Respir J* 22, pp. 491 – 496.
- 4) BRANNAN, J.D. (2006). «Inhibition of mast cell PGD₂ release protects against mannitol-induced airway narrowing», *Eur Respir J* 27, pp. 944 – 950.
- 5) CURRIE, G.P. (2003). «Relationship between airway hyperresponsiveness to mannitol and adenosine monophosphate», *Allergy* 58, pp. 762 – 766.
- 6) CURRIE GP, (1983). «Effects of mediator antagonism on mannitol and adenosine monophosphate challenges», *Clin Exp Allergy* 33, pp. 783 – 788.
- 7) PARKERSON, J. (2011). «Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century», *Ann Allergy Asthma Immunol* 106, pp. 91-96.
- 8) STOLZ, D. (2007). «Airway reactivity to inhaled mannitol in cigarette smokers: a longitudinal study», *Respir Med* 101(7), pp.1470-1476.
- 9) SUH, D.I. (2011). «Airway refractoriness to inhaled mannitol after repeated challenge», *Pediatr Pulmonol* 46, pp.1007-10014.
- 10) ANDERSON, S.D. (1997). «A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol», *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp. 758-765.
- 11) SVERRIL, A. (2009). «Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: A population study», *J Allergy Clin Immunology* 124, pp. 928-932.

- 12) DE NIJS, S.B. (2011). «Airway inflammation and mannitol challenge test in COPD», *Respir Res* 18, pp.12.
- 13) BRANNAN, J.D. (2002). «Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects», *Respirology* 7, pp. 37-44.
- 14) KOSKELA, H.O. (2003). «Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma», *Chest* 124, pp. 2171-7.
- 15) LEUPPI, J.D. (2001). «Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 406-12.
- 16) PRIETO, L. (2003). «Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects», *Chest* 124, pp.1325-33.
- 17) LIPWORTH, B.J. (2011). «A randomised primary care trial of Steroid Titration Against Mannitol IN persistent Asthma (STAMINA Trial) », *Chest* 18. [Epubahead of print]
- 18) ANDERSON, S.D. (2009). «Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. A305 Study Group», *Respir Res* 23, pp.10-4.
- 19) KERSTEN, E.T. (2009). «Mannitol and exercise challenge tests in asthmatic children», *Pediatr Pulmonol* 44, pp. 655-61.
- 20) BRANNAN, J.D. (1998). «Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma». *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1120-1126
- 21) HOLZER, K. (2003). «Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes», *Am J Respir Crit Care Med* 167, pp. 534-547.
- 22) HOLZER, K. (2002). «Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis», *J Allergy Clin Immunol* 110, pp. 374-380
- 23) SUE-CHU, M. (2010). «Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers», *Br J Sports Med* 44, pp. 827-32
- 24) GARCÍA DEL POTRO, M. (2010). «Test de provocación bronquial inespecífica con manitol en atletas de élite», *J Invest Allergol Clin Immunol* 20, suppl 2, pp. 317.
- 25) ANDREGNETTE, V. (2012). «Comparison between Methacholine and Mannitol tests for the study of bronchial hyperresponsiveness in asthma induced by exercise in pediatric athletes», *J Allergy Clin Immunol* 2012 (In press)



CAPÍTULO 10

Evaluación de la inflamación. Óxido nítrico en aire exhalado

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

1. Introducción

En la actualidad se acepta que la inflamación bronquial es la alteración fundamental en el asma¹ y, por este motivo, durante los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para identificar marcadores de inflamación bronquial mediante métodos no invasivos. En este sentido, la determinación de estos marcadores en aire exhalado o en el condensado del aire exhalado resulta extremadamente atractiva.

El aire exhalado contiene mediadores volátiles como el óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO), etano y pentano²⁻⁶ y sustancias no volátiles como el peróxido de hidrógeno^{7, 8}. Sin duda, la determinación de NO exhalado (FENO) ha recibido mayor atención que cualquiera de los otros mediadores enumerados, de manera que durante los últimos 7 años se han publicado cientos de investigaciones sobre este mediador en el asma.

2. Producción de óxido nítrico en las vías aéreas

El NO endógeno se produce a partir de la L-arginina, mediante la enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS) (figura 1). Existen al menos tres isoformas de esta enzima, dos de las cuales se expresan constitutivamente e incluyen la NOS neuronal (NOS1 o nNOS), expresada predominantemente en las neuronas y la NOS endotelial (NOS3 o eNOS), que se expresa sobre todo en las células endoteliales.

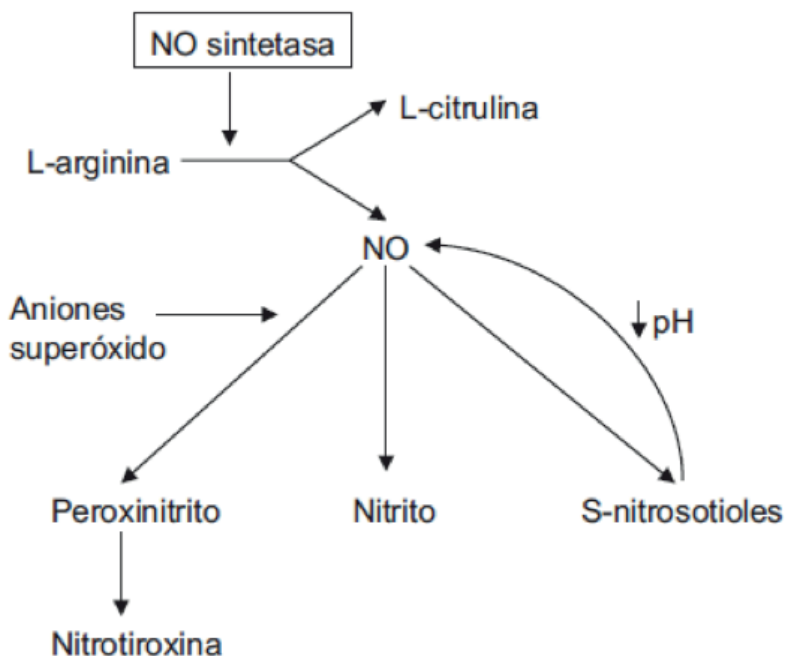
La tercera isoforma es la inducible (NOS2 o iNOS), que tiene una actividad mucho mayor que las anteriores y puede inducirse por citocinas inflamatorias, endotoxinas e infecciones víricas y cuya expresión se incrementa en las enfermedades inflamatorias⁹⁻¹⁵. No obstante, recientemente se ha demostrado que, en individuos con asma, tanto la inhalación de L-arginina como de D-argininase asociaba con aumentos significativos de las concentraciones de NO exhalado. Puesto que la D-arginina no es un sustrato para la NOS, estos resultados sugieren que el incremento de las concentraciones de NO exhalado en determinadas enfermedades respiratorias pudiera deberse, al menos en parte, a su generación a través de una vía no enzimática¹⁶.

No se han identificado con precisión las células del aparato respiratorio que producen NO, aunque parece probable que, en gran medida, este mediador proceda de las células del epitelio bronquial. Existen evidencias de que los pacientes asmáticos muestran un incremento de la expresión de NOS2 en las células epiteliales bronquiales^{9, 15}. Además, las infecciones víricas se asocian con aumentos transitorios de las concentraciones de FENO y se ha demostrado que la infección por rinovirus o por virus respiratorio sincitial induce la expresión de NOS2 por las células epiteliales

de los pacientes con asma, probablemente como consecuencia de un aumento de la transcripción a través de determinados factores de transcripción como el STAT-1 y el factor nuclear kB (NFkB)^{17,18}. La NOS2 puede expresarse también en otros tipos de células como los macrófagos alveolares, eosinófilos y otras células inflamatorias¹⁹, pero la contribución de cada célula a las concentraciones de FENO es desconocida.

El NO puede generarse también a través de mecanismos independientes de la NOS. En una importante proporción, el NO se libera a partir de los s-nitrosotioles (figura 1) y también a partir de la protonación del nitrito para formar nitroso, que libera NO a pH ácido. Se ha demostrado que esta vía de generación de NO pH-dependiente es importante durante los episodios agudos de asma, en los que ocurre un descenso del pH en las vías aéreas²⁰.

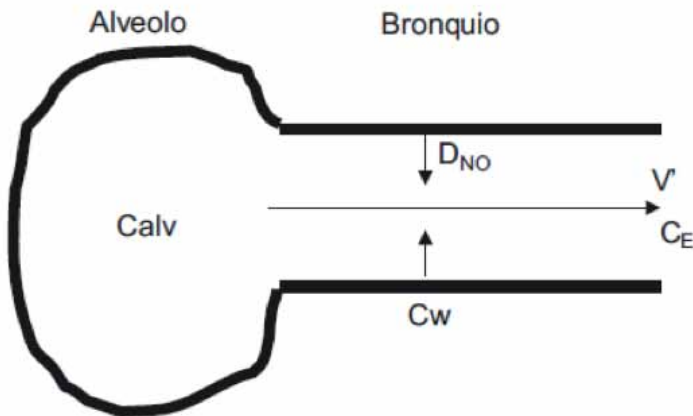
Figura 1. Síntesis de óxido nítrico (NO) en las vías aéreas



La producción de NO en las vías aéreas y los efectos de los diferentes factores que pueden influir sobre su determinación en el aire exhalado puede explicarse utilizando un modelo bicompartimental²¹. El primer compartimento es el alveolar y el segundo el bronquial (figura 2).

Durante la espiración, el aire del alveolo es transportado a través de las vías aéreas y enriquecido por el NO que difunde desde la pared de las mismas. De acuerdo con la ley de Fick, la liberación de NO hacia la luz bronquial es proporcional a la diferencia de concentraciones entre la pared bronquial y la luz. Por tanto, en cada punto de la luz bronquial existen dos factores que determinan la concentración de NO en el aire en tránsito. El primero es el flujo de aire desde la parte distal de la luz bronquial hasta el punto en cuestión. El segundo factor es la capacidad de difusión del NO desde la pared bronquial hacia la luz. De acuerdo con esto, la concentración al final del tubo bronquial, es decir, el nivel de FENO, es el resultado acumulativo del transporte longitudinal más la difusión lateral de NO a lo largo del tubo bronquial completo. El valor inicial para este proceso viene determinado por la concentración de NO en el aire alveolar (fig. 2).

Figura 2. Modelo bicompartimental para el análisis de óxido nítrico (NO) exhalado. C_{alv} = concentración alveolar de óxido nítrico; V' = flujo; C_w = concentración de óxido nítrico en la pared de las vías aéreas; C_E = concentración de óxido nítrico en aire exhalado; D_{NO} = capacidad de difusión de óxido nítrico.



La difusión de NO hacia la luz bronquial viene determinada por la concentración de NO en la pared bronquial (C_w). Esta concentración es el resultado de un equilibrio entre su producción y su eliminación, que incluye la pérdida por difusión hacia la luz bronquial. Además, el flujo espiratorio es un factor que tiene una influencia decisiva sobre la concentración de NO en el aire exhalado (al final del tubo). A flujos altos, el tiempo para que el NO difunda hacia la columna de aire disminuye. Finalmente, la capacidad de difusión de NO (D_{NO}) debe disminuir cuando la pared bronquial este engrosada y debe aumentar cuando la superficie de difusión se incremente.

Parece razonable esperar que la superficie de difusión disminuya durante la broncoconstricción, lo que estaría en concordancia con las reducciones de la concentración de NO exhalado que se han observado tras la broncoconstricción con histamina o con agonistas indirectos^{22,23}. Por otra parte, la superficie del área implicada en la producción de NO pudiera estar incrementada en los pacientes con asma, comparado con los individuos sanos, como consecuencia de que el proceso inflamatorio (generador de NO) se extiende hasta las vías aéreas más pequeñas. En gran parte, este modelo es teórico, pero permite comprender muchos de los hallazgos experimentales que se indicaran posteriormente.

3. Maniobra y dispositivos de medición del óxido nítrico en el aire exhalado

El FENO se puede medir mediante procedimiento on line (la muestra se analiza directamente en el dispositivo, en tiempo real) y off line (el aire exhalado se almacena en balones apropiados y la cuantificación del gas se hace con posterioridad); los primeros son los más utilizados en la práctica clínica habitual. Los niveles de FENO son inversamente proporcionales al flujo espiratorio. Por esta dependencia del flujo, las normativas internacionales recomiendan medir el FENO a un flujo de 50 mL/s. Por otra parte, la espiración contra una presión espiratoria positiva origina el cierre del velo del paladar e impide que el NO de las vías aéreas superiores origine un valor falsamente elevado de FENO. De hecho, las concentraciones de NO nasal son muy altas en comparación con las de las vías aéreas bajas, especialmente de los senos para nasales.

El procedimiento on line más habitual para determinar el FENO es la técnica de la respiración única, en la que el sujeto inhala gas libre de NO hasta capacidad pulmonar total para espirar a 50 mL/s durante unos 6 s aproximadamente, tiempo requerido para que el FENO alcance una meseta. La maniobra se ha de repetir tres veces para garantizar su reproducibilidad.

La medición del FENO es fácil de llevar a cabo, altamente reproducible y responde a cambios en el estado subyacente de la enfermedad. Además, esta estandarizada a raíz de la publicación conjunta de una normativa por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS), pero uno de los principales problemas que plantea la aplicación clínica de la medición es que se realiza mediante diferentes dispositivos, obteniendo resultados dispares para un mismo paciente. Un grupo español encontró que el dispositivo electroquímico NIOX-MINO[®] que medía valores de FENO más altos que el aparato de quimioluminiscencia N-6008[®] en una población de individuos sanos y no fumadores²⁵.

4. Factores que influyen en la medición

El FENO puede verse afectado por el tipo de dispositivo utilizado para su medición, como hemos señalado antes, por la técnica, el flujo utilizado, la contaminación nasal, la edad, el sexo, la altura, el hábito tabáquico, el tratamiento utilizado (especialmente corticoides inhalados y antileucotrienos) y por la coexistencia de una infección respiratoria o de un fenotipo atópico.

Se sabe, sin sombra de duda, que el hábito tabáquico disminuye los niveles de FENO, lo que supone una limitación de la técnica, ya que los asmáticos fumadores son un subgrupo con peor respuesta al tratamiento.

Comúnmente se recomienda que la medición de FENO se realice antes de las maniobras espirométricas y del test de broncodilatador, en la creencia de que estas podrían influir en los resultados. Sin embargo, un estudio de Garriga et al demostró que los valores de FENO no se afectan aunque estas pruebas se realicen inmediatamente antes²⁶.

Un estudio llevado a cabo en una muestra de la población general formada por 1250 adultos de mediana edad demostró que el tabaco disminuía en un 21% los valores de FENO, que incrementos de 10 años en la edad los aumentaban en un 15% y sumar 10 cm sobre la talla acrecentaba un 10% la medición²⁷. Una infección concurrente y el estado de atopia elevaron los valores del FENO en un 9% y un 11% respectivamente. La coexistencia de rinitis también puede empeorar la utilidad diagnóstica y pronóstica del test, probablemente porque algunos pacientes pueden presentar deterioro clínico de los síntomas nasales (esto aumentaría los valores del FENO) sin que ello conlleve un peor control del asma²⁸.

Se ha comunicado que el NO presenta valores elevados en la insuficiencia renal crónica, en la cirrosis hepática y en el síndrome hepatopulmonar, en el síndrome de sjögren, en el lupus eritematoso sistémico y en la esclerosis sistémica con hipertensión pulmonar. La ingesta aguda de alcohol puede disminuir el NO en los asmáticos, pero no en los controles sanos. En la insuficiencia cardíaca moderada y grave los niveles de NO están disminuidos. Algunas enfermedades respiratorias como la EPOC, la alveolitis fibrosante, el cáncer, la sarcoidosis, la tuberculosis activa o las bronquiectasias pueden elevar los valores de FENO.

5. Aplicaciones de la determinación de óxido nítrico en aire exhalado

La medición de FENO no se debe usar de forma aislada, debe formar parte de una evaluación global en conjunción con la clínica, función pulmonar, valoración del cumplimiento, estudio de comorbilidades, etc... No debe usarse como un dato aislado para la toma de decisiones porque puede llevar a errores. La guía de la ATS establece una serie de recomendaciones sobre las aplicaciones clínicas de la medición del FENO, catalogadas según el grado de recomendación y el nivel de evidencia existente²⁹. Estas recomendaciones se detallan en la siguiente tabla.

Aplicación	Grados de recomendación	Nivel de evidencia
Diagnóstico de inflamación eosinofílica	Fuerte	Moderado
Estimación de la probabilidad de respuesta a esteroides en pacientes con síntomas respiratorios crónicos	Fuerte	Bajo
Soporte objetivo del diagnóstico de asma	Débil	Moderado
Valores bajos de FENO predicen ausencia de eosinofilia y respuesta a corticoides	Fuerte	Moderado
Valores altos de FENO predicen eosinofilia y respuesta a corticoides	Fuerte	Bajo
Se recomienda monitorizar el FENO en asmáticos	Fuerte	Bajo
Se considera un aumento significativo del FENO el 20% en pacientes con valores altos (>50 ppb) y el 10% en pacientes con valores bajos (<50 ppb)	Débil	Bajo
Se considera un descenso significativo del FENO el 20% en pacientes con valores altos (>50 ppb) y el 10% en pacientes con valores bajos (<50 ppb) y se interpreta como respuesta al tratamiento	Débil	Bajo

Recomendaciones de la American Thoracic Society para el uso clínico de la medición de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FENO)

Recomendaciones de la American Thoracic Society para el uso clínico de la medición de la fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FENO)

Se han publicado muchos estudios que analizan la utilidad de la medición de FENO como test diagnóstico de asma, pero las poblaciones que incluyen estos estudios son heterogéneas, el número de participantes es variable y los dispositivos empleados son diferentes. En estas condiciones, no es de extrañar que los resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC sean muy dispares³⁰⁻³⁴.

A pesar de ello se ha decidido incorporar el FENO al algoritmo diagnóstico de asma, situando el punto de corte en 30 ppb, lo que resulta controvertido si se tienen en consideración los resultados de trabajos anteriores³⁵. No parece que un paciente sintomático con valores claramente elevados plantee muchas dudas sobre el diagnóstico de asma, pero valores normales no descartan la enfermedad; además valores que se sitúan en la zona gris (30-50 ppb) son de difícil interpretación y se debe tener en cuenta el dispositivo utilizado y las circunstancias concretas de cada caso.

6. Relación entre las concentraciones de óxido nítrico exhalado y los marcadores de inflamación bronquial

Un total de 8 estudios han determinado la relación entre el FENO y la proporción de eosinófilos en muestras de esputo inducido. Siete encontraron correlación estadísticamente significativa³⁶⁻⁴². En muestras de biopsia bronquial, los resultados han sido más discordantes, pues dos estudios encontraron correlación significativa^{43,44}, mientras que otro no pudo detectarla⁴⁵. Finalmente, todos los estudios publicados hasta la actualidad han encontrado correlación entre la eosinofilia en sangre^{46,47} o en el lavado broncoalveolar⁴⁸ y las concentraciones de FENO.

No obstante, en los estudios que identificaron correlación significativa entre el grado de inflamación eosinofílica y las concentraciones de FENO, esta fue bastante débil, lo que parece indicar que los niveles elevados de FENO traducen algunos, pero no todos, de los aspectos de la inflamación bronquial en el asma. Son necesarios estudios que determinen la relación entre las concentraciones de FENO y marcadores de inflamación diferentes de los relacionados con la presencia o activación de los eosinófilos. Además, puesto que la relación entre las concentraciones de FENO y el grado de inflamación eosinofílica desaparece en los pacientes tratados con corticoides inhalados^{38,41,42}, parece que la información proporcionada por cada parámetro, para determinar la respuesta al tratamiento, no es intercambiable. Indudablemente, esto debe determinarse en estudios prospectivos.

7. Utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado para el control evolutivo del asma

Han sido muchos los estudios que han demostrado que los parámetros de función pulmonar habitualmente recomendados para el control evolutivo del asma no son suficientemente sensibles ni específicos para determinar la presencia e intensidad de la inflamación bronquial⁴⁹⁻⁵¹ o sus modificaciones como consecuencia del tratamiento antiinflamatorio^{52,53}. En consecuencia, parecen necesarios marcadores no invasivos, que aporten información acerca de la intensidad de la inflamación bronquial. Durante los últimos años, algunos autores han investigado la utilidad de la determinación de FENO para el control evolutivo del asma.

Horvath et al³⁹ concluyeron que la determinación de peróxido de hidrogeno en el condensado del aire exhalado parecía más útil que el NO para evaluar el grado de inflamación en los pacientes con asma. Sin embargo, estos autores no aportan datos prospectivos y fundamentan su conclusión en el grado de correlación de cada uno de los mediadores con los parámetros de función pulmonar.

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

Jatakanon et al⁵⁴ seleccionaron un grupo de pacientes con asma que permanecían en situación estable utilizando dosis altas de corticoides inhalados. Se redujeron drásticamente las dosis de estos fármacos y se observó la evolución de la enfermedad y su relación con las modificaciones de las concentraciones de FENO. Estos autores encontraron que las concentraciones de FENO, antes de reducirla dosis de corticoides inhalados, eran similares en los pacientes que se deterioraban y en aquellos que permanecían adecuadamente controlados.

En consecuencia, concluyeron que la determinación de FENO no parecía útil para indicar una reducción de las dosis de corticoides en los asmáticos estables. Sin embargo, cuando se analizaron las modificaciones de las concentraciones de FENO tras reducir las dosis de corticoides inhalados, se observó que estas eran mayores en los pacientes que se agudizaron que en aquellos que permanecieron estables. Estos datos sugieren que las modificaciones de las concentraciones de FENO pueden identificar precozmente a los pacientes asmáticos que se descompensaran tras reducir la dosis de corticoides inhalados. Esto parece razonable, si se tiene en

cuenta que las concentraciones de FENO se relacionan bien con los síntomas de asma durante los días previos⁵⁵.

Más recientemente, Leuppi et al⁵⁶ han estudiado la relación entre las modificaciones de FENO y de los parámetros clásicos de control del asma, tras reducir las dosis de corticoides inhalados, en un grupo de 50 pacientes. Las dosis del corticoide inhalado se redujeron a la mitad cada 8 semanas y, si los pacientes continuaban estables con dosis de 200 µg al día de budesonida o de 125 µg al día de fluticasona, se suspendieron estos fármacos. Estos autores encontraron que la determinación de FENO no resultaba útil para identificar a los pacientes que se agudizaban tras reducir las dosis de corticoides inhalados ni para identificar precozmente estas agudizaciones.

Por otra parte, Jones et al⁵⁷ han encontrado que, en pacientes asmáticos estabilizados con corticoides inhalados, la determinación de las modificaciones de FENO, durante un periodo de observación de 8 semanas, resultaba útil para identificar a los pacientes que se agudizaban tras la retirada de estos fármacos.

A la vista de los resultados de los estudios anteriores, es evidente que la información acerca de la utilidad de la determinación de FENO para el control evolutivo del asma es escasa y contradictoria, por lo que determinadas opiniones recientes parecen precipitadas⁵⁸. Puede ayudar a detectar la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, determinando la probabilidad de respuesta al tratamiento con corticosteroides, monitorizando el control de la inflamación para ajustar la dosis de corticosteroides necesaria, y permitiendo descubrir la falta de adherencia al tratamiento en pacientes poco cumplidores. Es importante recalcar que dicha determinación no debe usarse de forma aislada, ya que puede estar elevada en otras enfermedades. Sin embargo, la medición de FENO puede resultar de utilidad en la práctica clínica en un grupo de pacientes con asma leve y función respiratoria normal, ya que es el reflejo de la actividad inflamatoria subyacente.

8. Bibliografía

- 1) NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. (1997). «Guidelines for the diagnosis and management of asthma», NIH Publication 9, pp.4051,
- 2) GUSTAFFSON, L.E. (1991). «Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans», *Brioché Biopsy's Res Common* 181, pp. 852-857.
- 3) ZAYASI, K. (1997). «Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients», *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp. 1140-1143.

- 4) HORVATH, I. (1998). «Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker for oxidative stress», *Thorax* 53, pp. 668-672.
- 5) KNEEEPCKENS, C.M. (1992). «The hydrocarbon breath test in the study of lipid peroxidation: principles and practice», *Clin Invest Med* 15, pp.163-186.
- 6) SEABRA, L. (1991). «A system for the quantitative determination of hydrocarbons in human breath», *J Pharm Biomed Annal* 9, pp. 693-697.
- 7) NOWAK, D. (1996). «Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers», *Eur Respir J* 9, pp. 652-657.
- 8) DOHLMAN, A.W. (1993). «Expired breath hydrogen peroxides a marker of acute airway inflammation in pediatric patients with asthma», *Am Rev Respir Dis* 148, pp. 955-960.
- 9) HAMID, Q. (1993). «Induction of nitric oxide synthase in asthma», *Lancet* 342, pp. 1510-1513.
- 10) MARSHALL, H.E. (2000). «NO waiting to exhale in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp. 685-687.
- 11) TEN HACKEN, N.H.T. (2000). «Increased vascular expression of iNOS at day but not at night in asthmatic subjects with increased nocturnal airway obstruction», *Eur Respir J* 16, pp. 445-451.
- 12) SILKOFF, P.E. (2000). «Endogenous nitric oxide in allergic airway disease», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 438-448.
- 13) SANDERS, P. (2001). «Rhinovirus infection induces expression of type 2 nitric oxide synthase in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 235-243.
- 14) KAO, Y.T. (2001). «Induction and regulation of nitric oxide synthase in airway epithelial cells by respiratory syncytial virus», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 532-539.
- 15) REDINGTON, A.E. (2001). «Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment», *Thorax* 56, pp. 351-357.
- 16) CHAMBERS, D.C. (2001). «Effect of nebulised L-arginine on exhaled nitric oxide in steroid naive asthma», *Thorax* 56, pp. 602-606.
- 17) GAO, F.H. (2000). «Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis», *J Immunol* 164 pp. 5970-5980.
- 18) XIE, Q. (1994). «Role of transcription factor NFkB/rel in induction of nitric oxide synthase», *J Biol Chem* 269, pp. 4705-4708.
- 19) TIJIMA, H. (2001) «Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen-challenged mice», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 1233-1240.

- 20) HUNT, J.F. (2000). «Endogenous airway acidification: implications for asthma pathophysiology», *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp. 694-699.
- 21) JÖRRES, R.A. (2000). «Modelling the production of nitric oxide within the human airways», *Eur Respir J* 16, pp. 555-560.
- 22) HO, L.P. (2000). «The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by airway caliber», *Eur Respir J* 15, pp. 1009-1013.
- 23) DE GOUW, H.W.F.M. (1998). «Exhaled nitric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 158, pp. 315-319.
- 24) ATS/ERS (2005). «Recomendations for standardized procedures for the on line and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 912-30.
- 25) FORTUNA, A.M. (2007). «Determinación de óxido nítrico en aire expirado (FENO) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO Aerocrine) en población sana», *Arch Bronconeumol* 43, pp. 176-9.
- 26) GARRIGA, T. (2012). «Spirometric maneuvers and inhaled salbutamol do not affect exhaled nitric oxide measurements among patients with allergic asthma», *Respiration* 83, pp. 239-44.
- 27) KARRASCH, S. (2011). «Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample», *Respir Med* 105, pp. 713-8.
- 28) PAPAIOANNOU, A.L. (2009). «Exhaled NO may predict loss of asthma control: the effect of concomitant allergic rhinitis», *Eur Respir J* 34, pp.1006-7.
- 29) DWEIK, R.A. (2011). «An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications», *Am J Respir Crit Care Med* 184, pp. 602-15.
- 30) FORTUNA, A.M. (2007). «Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count», *Respir Med* 101, pp. 2416-21.
- 31) KOWAI, K. (2009). «Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough», *J Asthma* 46, pp. 692-8.
- 32) PEDROSA, M. (2010). «Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma», *J Asthma* 47, pp. 817-21.
- 33) CORDEIRO, D. (2011). «Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population», *Allergy Asthma Proc* 32, pp.119-26.
- 34) MATSUNAGA, K. (2011). «Exhaled nitric oxide cutoff values for asthma diagnosis according to rhinitis and smoking status in Japanese subjects», *Allergol Int* 60, pp. 331-7.
- 35) Guía española para el manejo del asma (GEMA 2009).
- 36) PAREDI, P. (1999). «Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels

- following allergen challenge in patients with asthma», *Eur Respir J* 13, pp. 48-52.
- 37) OBATA, H. (1999). «Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma», *Eur Respir J* 13, pp. 489-495.
 - 38) PIACENTINI, G.L. (1999). «Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children», *Eur Respir J* 13, pp. 1386-1390.
 - 39) HORVATH, I. (1998). «Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 158, pp. 1042-1046.
 - 40) JATAKANON, A. (1999). «Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma», *Thorax* 53, pp. 91-95.
 - 41) BERLYNE, G.S. (2000). «A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation», *J Allergy Clin Immunol* 106, pp. 638-644.
 - 42) TSUJINO, I. (2000). «Exhaled nitric oxide. Is it really a good marker of airway inflammation? », *Respiration* 67, pp. 645-651.
 - 43) PAYNE, D.N.P. (2001). «Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone», *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp. 1376-1381.
 - 44) VAN DEN TOORN, L.M. (2001). «Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp. 2107-2113.
 - 45) LIM, S. (2000). «Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma», *Thorax* 55, pp. 184-188.
 - 46) SILVESTRI, M. (1999). «Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma», *Eur Respir J* 13, pp. 321-326.
 - 47) CRATER, S.E. (1999). «Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation», *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 806-811.
 - 48) LIM, S. (1999). «Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 159, pp. 22-30.
 - 49) CRIMI, E. (1998). «Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 157, pp.: 4-9.
 - 50) DJUKANOVIC, R. (1990). «Quantization of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry», *Am Rev Respir Dis* 142, pp.863-871.

- 51) ROSI, E. (1999). «Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis», *J Allergy Clin Immunol* 103, pp. 232-237.
- 52) PIZZICHINI, M.M.M. (1997). «Sputum in severe exacerbations of asthma. Kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment», *Am J Respir Crit Care Med* 155, pp. 1501-1508.
- 53) FAUL, J.L. (1998). «Fluticasone propionate induced alterations to lung function and the immunopathology of asthma over time», *Thorax* 53, pp. 753-761.
- 54) JATAKANON, A. (2000). «Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control», *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp. 64-72.
- 55) SIPPEL, J.M. (2000). «Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma», *J Allergy Clin Immunol* 106, pp. 645-650.
- 56) LEUPPI, J.D. (2001). «Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 406-412.
- 57) JONES, S.L. (2001). «The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control», *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp. 738-743.
- 58) KHARITONOV, S.A. (2001). «Does exhaled nitric oxide reflect asthma control?. Yes, it does! », *Am J Respir Crit Care Med* 164, pp. 727-728.



Bloque V

Tratamiento farmacológico del paciente con asma por sensibilización al polen de olivo



CAPÍTULO 11

Fármacos disponibles para el tratamiento del asma

Gerardo Pérez Chica

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

Los dos aspectos más determinantes para el tratamiento del asma son la terapia farmacológica y el control ambiental. Desde la publicación en el año 2006 de la edición de la iniciativa global para el asma (GINA)⁽¹⁾, se produjo un cambio de concepto en el manejo de la enfermedad, hasta ese momento sólo había que determinar el nivel de gravedad del paciente utilizando datos clínicos y de función pulmonar para ajustar el tratamiento, a partir de ahí debe ajustarse en base al grado de control de la enfermedad. La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma y los medicamentos para tratar esta patología pueden ser clasificados en 2 grupos: fármacos de control o preventivos y fármacos de alivio o rescate. El tratamiento controlador de elección en el asma son los corticoides inhalados^(2,3,4).

En el presente capítulo vamos a revisar que opciones terapéuticas existen actualmente para el manejo de la enfermedad, así como, las estrategias de control del asma empleadas hasta la fecha.

2. Medicación controladora en el asma

2.1. Glucocorticoides inhalados

Actualmente, utilizados solos o en combinación con otros fármacos representan la base fundamental del tratamiento antiinflamatorio en cualquiera de los niveles de afectación de la enfermedad. Los glucocorticoides inhalados (GCI) actúan regulando los genes que controlan la síntesis de sustancias que intervienen en las reacciones alérgicas e inflamatorias. Fueron utilizados por primera vez en el tratamiento del asma bronquial en el año 1950 empleándose cortisona en aerosol. Posteriormente en 1951 se utilizó acetato de cortisona nebulizada y en 1955 se utilizó hidrocortisona inhalada, estos son considerados los primeros intentos de utilización de la vía inhalatoria en el asma. Con el paso del tiempo se incorporaron otros compuestos, siendo el dipropionato de beclometasona (DPB), desarrollado en la década de los setenta, el primer corticoide inhalado. Posteriormente se incorporaron otros con mayor actividad antiinflamatoria y con mejor biodisponibilidad (budesonida, fluticasona, beclometasona con formulación extrafina, ciclesonida y mometasona)⁽⁵⁾, siendo en la actualidad la primera línea de elección para el manejo del asma. En la Tabla 1 se exponen los principios activos utilizados en nuestro país y su nivel de dosis para cada uno de ellos. En general, su curva dosis-respuesta, especialmente a dosis altas, suele tender a aplanarse, por lo que la mayoría de los beneficios terapéuticos se logra a dosis relativamente bajas. Los efectos secundarios más frecuentes, a las dosis correctamente indicadas suelen ser locales: candidiasis

orofaríngea y disfonía; siendo escasa la repercusión sistémica de los mismos (debido a la absorción a través de la mucosa pulmonar y el tracto gastrointestinal). Dichos efectos pueden estar relacionados con la susceptibilidad individual, el tipo de GCI, la dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local⁽³⁾.

En los casos en la que no se consigue controlar la enfermedad y persiste la sintomatología clínica de asma, suele preferirse la combinación con beta agonistas de acción prolongada con los esteroides inhalados, que el incremento sostenido de las dosis de GCI⁽²⁾.

Tabla 1. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados en el adulto

Fármaco	Dosis baja (µg)	Dosis media (µg)	Dosis alta(µg)
Beclometasona dipropionato	200-500	>500-1000	>1000-2000
Beclometasona HFA	100-200	>200-400	>400-800
Budesonida	200-400	>400-800	>800-1600
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000
Ciclesonida	80-160	>160-320	>320-1280
Mometasona furoato	200-400	>400-800	>800-1200

Datos expresados en µg/día

Fuente: Modificado de Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

2.2. Agonistas Beta-2 inhalados de acción prolongada (LABA)

Los β-agonistas de acción prolongada inhalados, salmeterol, formoterol e indacaterol provocan relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por parte de los basófilos. Son potentes broncodilatadores (con un efecto broncodilatador similar a la de los β -agonistas de acción corta), con un efecto mantenido, al menos, durante 12 horas, siendo el inicio de la acción del salmeterol más tardío que el que se produce cuándo se emplea formoterol (Tabla 2) (3). Debido a su alto grado de especificidad a los receptores adrenérgicos β-2, tienen pocos efectos secundarios, siendo estos generalmente de carácter leve: temblor, nerviosismo, palpitaciones, taquicardia y prolongación del espacio QT.

El hecho de que la acción prolongada β-agonistas pueden proporcionar una mejoría sostenida de la función pulmonar puede tentar para utilizarlos como un medicamento de control a largo plazo sin el uso concomitante de un corticoide inhalado. Sin embargo, no deben emplearse nunca como monoterapia, ya que se han asociado

a un aumento del riesgo de muertes por asma y siempre deben utilizarse asociados a GCI^(6,7).

Tabla 2. Características de los agonistas Beta-2 inhalados

Fármaco	Cantidad por Inhalación (µg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	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					
Formeterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720

Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

2.3. Combinaciones de beta-2 prolongados más glucocorticoide inhalado

La terapia de combinación entre un GCI y un beta-2 agonista de acción prolongada ha asegurado una mayor optimización del tratamiento contribuyendo a una mayor adherencia al mismo, siendo al menos, tan efectiva como dar cada uno de los fármacos por separado, demostrando ser eficaces en la reducción de síntomas, mejorando la función pulmonar, lo que reduce el riesgo de exacerbaciones, y minimizando la dosis necesaria de corticoides inhalados. Su principal desventaja es el ajuste de la dosis de corticoide en el caso de necesitar incrementar el mismo (como por ejemplo sucede en las exacerbaciones de la enfermedad)(8). En la actualidad disponemos de combinaciones con beclometasona extrafina-formoterol, budesonida-formoterol y fluticasona-salmeterol en diferentes dispositivos y dosis de inhalación(2). Próximamente dispondremos de una nueva asociación: furoato de fluticasona-vilanterol. Esta nueva combinación tiene la particularidad que será la primera asociación de un GCI-LABA que se pueda administrar en una sola dosis al día en un dispositivo de polvo seco(2,8,9).

2.4. Antagonistas de los receptores de cistenil-leucotrienos

Actualmente disponemos de dos antagonistas de los receptores de cistenil-leucotrienos o antileucotrienos (ALT), administrados vía oral: montelukast y zafirlukast. Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo del receptor de los cistenil-leucotrienos, provocando tras ello un efecto broncodilatador y antiinflamatorio. Los ALT están incluidos en el tratamiento escalonado del asma, desde el escalón inicial,

como alternativa terapéutica al GCI y en los restantes como opción terapéutica a añadir, con el objetivo de reducir el GCI. Los ALT son fármacos generalmente seguros y bien tolerados. La posible aparición de un Síndrome de Churg Strauss tras la administración de montelukast es aún controvertida(11-13).

2.5. Metilxantinas

Son fármacos que actúan como relajantes de la musculatura lisa bronquial, con un ligero efecto antiinflamatorio y broncodilatador a dosis bajas. En nuestro medio, son fármacos de segunda línea en el tratamiento sintomático y profiláctico del asma, estando indicado siempre como fármaco añadido al resto de tratamientos por su estrecho margen terapéutico y perfil de seguridad y tolerancia(14). Los efectos adversos son dependientes de las concentraciones sanguíneas siendo los más frecuentemente descritos: náuseas, nerviosismo, cefalea, vómitos, taquicardia, arritmias, insomnio, irritabilidad y convulsiones.

2.6. Anticuerpos monoclonales anti-IgE: Omalizumab

Constituyen una opción terapéutica en pacientes con asma grave mediado por IgE, reduciendo las exacerbaciones y las hospitalizaciones y mejora los valores de los parámetros de función pulmonar y la calidad de vida. La dosis de omalizumab se calcula en función del peso del paciente y de la concentración de IgE en suero. Los efectos secundarios de este tratamiento, en general son infrecuentes y principalmente locales(2,9,11,15).

2.7. Glucocorticoides sistémicos

El papel de los corticoides sistémicos como medicación en fase estable debe de ser de uso muy restringido debido al riesgo de aparición de graves efectos secundarios, por lo que se aconseja utilizar la dosis mínima durante el menor tiempo posible, quedando su uso indicado una vez agotadas todas las líneas terapéuticas existentes⁽¹⁶⁾.

2.8. Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)

Con la evidencia disponible en la actualidad, el bromuro de tiotropio, es el LAMA que muy probablemente ocupará un lugar en los escalones más altos del tratamiento recomendado en las Guías de Práctica Clínica, como fármaco a añadir a GCI y antileucotrienos. Tiotropio mejora la función pulmonar y los síntomas en los pacientes con asma de moderada a grave no controlados con la dosis alta de moderada a GCI con o sin LABA. En pacientes que toman dosis altas de corticoesteroides inhalados y LABA, la adición de bromuro de tiotropio proporciona mejoras en el FEV 1,^(17,18). No disponemos de estudios de tiotropio en niños con asma.

3. Medicación de rescate en el asma

3.1. Agonistas beta-2 de acción rápida

El salbutamol y la terbutalina son agonistas específicos de los receptores beta 2 que provocan relajación de la musculatura lisa bronquial y por lo tanto, broncodilatación. Están indicados en revertir la broncoconstricción episódica, para yugular las exacerbaciones y para la prevención de síntomas desencadenados por el esfuerzo. En cuanto a las dosis se recomienda que sea a demanda, es decir, según la necesidad del paciente. Un aumento de sus necesidades puede indicar inicio de pérdida del control de la enfermedad(2,3). Por su especificidad sobre los receptores beta 2 bronquiales y la administración por vía inhalatoria, suelen ser bien tolerados, siempre que no se rebasen las dosis recomendadas. Los efectos adversos más frecuentes son el temblor, las palpitaciones y la taquicardia refleja, por vasodilatación arterial.

3.2. Anticolinérgicos de acción corta

El bromuro de ipratropio es un medicamento anticolinérgico que se administra por vía inhalatoria, tiene acción broncodilatadora leve con un inicio de acción lento y de corta duración. Su principal indicación es en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Es útil también como alternativa o apoyo en la terapéutica del asma bronquial aguda, combinado con agonista beta 2 adrenérgicos, porque se produce una acción sinérgica entre ambos⁽¹⁹⁾. No ha quedado establecido su papel como medicación de control de la enfermedad. Sus efectos adversos son escasos pues la absorción es muy pobre, lo más frecuente es sequedad y mal sabor de la boca.

4. Tratamiento escalonado

El asma bronquial históricamente se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque esta característica es difícil de valorar, ya que esta es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Siempre que el paciente no haya iniciado tratamiento, debe de evaluarse la indicación del mismo en base a la gravedad de su situación clínica. Tradicionalmente se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Tabla 3), y no es una característica del asma necesariamente constante, por lo que es preciso reevaluarla periódicamente, ya que esto nos va a permitir colocar a cada paciente en un escalón de gravedad determinado, empleando el más grave del que cumpla al menos un criterio. Cada escalón lleva aparejado un grupo terapéutico, que es con el que debemos de comenzar a tratar de manera inicial, el cuál deberá ser modificado en función del

grado de control que con él se obtenga. La clasificación del asma en función a su grado de control queda recogida en la Tabla 4 ^(2,3)

Tabla 3. Clasificación del asma en función de la gravedad

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No (2 días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 O PEF) % teórico	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; *PEF*: flujo espiratorio máximo
Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-3

Tabla 4. Clasificación del control del asma en adultos

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar			
- FEV ₁	$> 80\%$ del valor teórico	$< 80\%$ del valor teórico	
- PEF	$> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas			
- ACT	≥ 20	16-19	≤ 15
- ACQ	$\leq 0,75$	$\geq 1,5$	no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

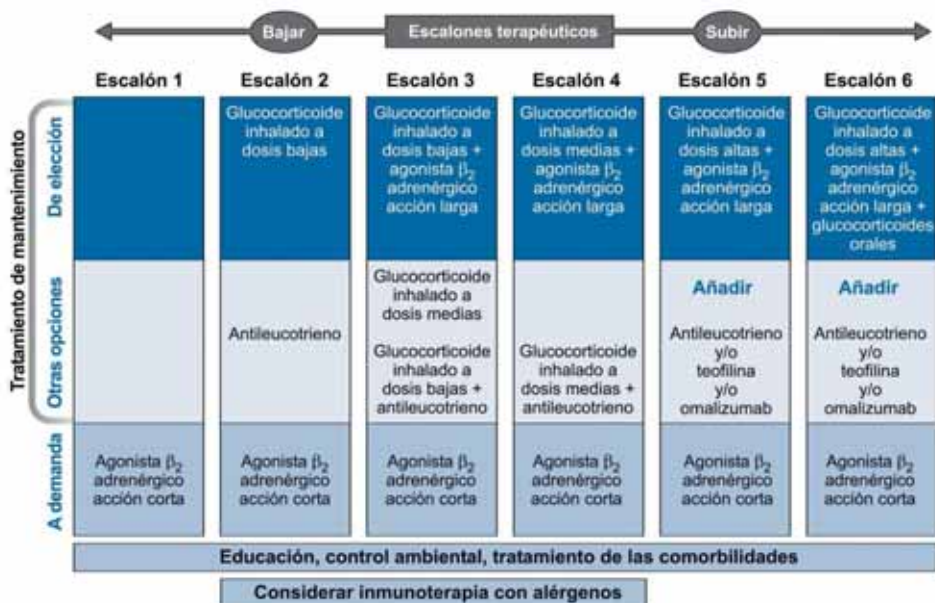
FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo;

ACT: test de control del asma; ACQ cuestionario de control del asma

Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-3

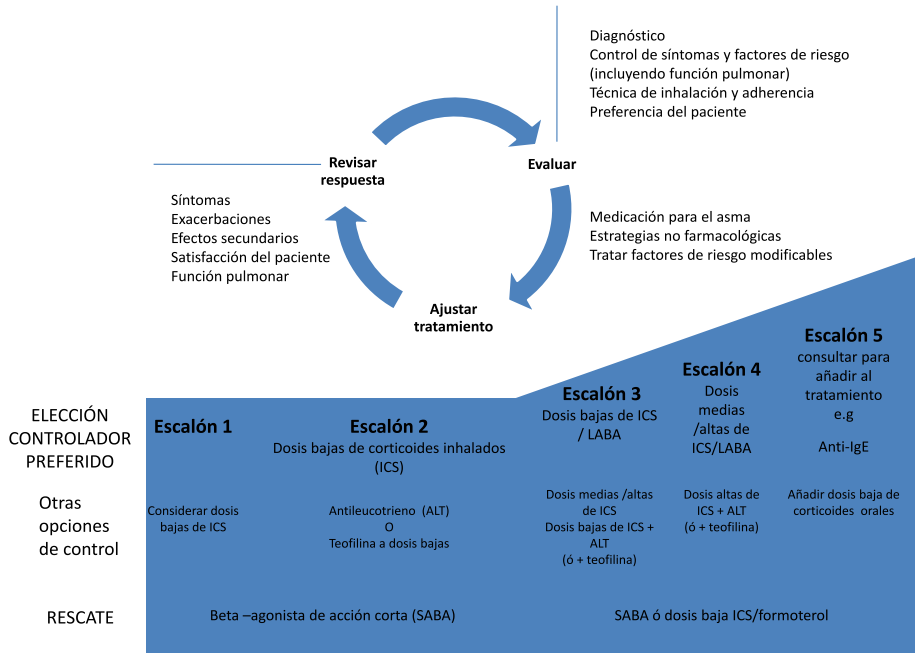
En el caso de que ya se hubiese establecido un tratamiento previo, este debe de continuarse, siguiendo con ajustes periódicos en función a la evolución clínica para conseguir su grado de control (Figura 1). Es muy importante programar visitas periódicas para indicar los reajustes terapéuticos requeridos a fin de mantener el control. Si el paciente se encuentra en situación de control puede optarse por mantener la medicación actual, aunque lo recomendado, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, es intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Si el asma está parcialmente o no controlada, debe considerarse incrementar el tratamiento, siempre que se haya comprobado la adherencia al mismo y la correcta técnica inhalatoria. Tanto la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA)⁽³⁾, como el Documento de consenso del Asma Bronquial en Andalucía mantienen seis escalones terapéuticos, mientras la recientemente revisada Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma (GINA)⁽²⁾ establece 5 (Figura 2).

Figura 1: Tratamiento escalonado del asma del adulto según Gema 2009



Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

Figura 2: Tratamiento escalonado del asma del adulto según GINA 2014



Fuente: Global Initiative for Asthma –GINA-2

Es fundamental que previamente a la instauración de la estrategia terapéutica y durante el seguimiento del paciente se aporten las medidas de educación, que incluyan la información de su enfermedad, el tipo de fármacos elegidos (controladores y de rescate), la necesidad de su cumplimiento y el correcto adiestramiento en la técnica de inhalación. El asma es una enfermedad variable y se puede necesitar ajustes periódicos del tratamiento médico, por lo que es aconsejable la revisión periódica del mismo para vigilar su control de síntomas, factores de riesgo y la aparición de exacerbaciones, así como para documentar la respuesta a los cambios de tratamiento. Así mismo, se deben poner en práctica en todos los escalones las medidas de control ambiental, evitación de fármacos desencadenantes, consejos y tratamiento del tabaquismo en su caso, todo ello con objeto de poder evitar desencadenantes y agravantes conocidos del asma. La frecuencia de las visitas depende del nivel inicial de control de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, y su nivel de implicación en el automanejo de la misma. Inicialmente, los pacientes deben ser vistos de 1 a 3 meses después de iniciar el tratamiento y cada 3 a 12 meses a partir de entonces. El objetivo del tratamiento debe ser conseguir el control con la opción terapéutica con la mejor relación costo/seguridad, por ello se debe

realizar la programación periódica de las visitas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la presencia de exacerbaciones la que marquen la frecuencia de las visitas.

Como mencionamos anteriormente GEMA⁽³⁾ establece seis niveles escalonados de tratamiento. Los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida constituyen la única medicación recomendada en el **primer escalón** y ocupan, en cualquiera de los escalones sucesivos, el puesto de medicación de rescate empleada a demanda cuando sea preciso revertir los síntomas episódicos. Estos fármacos, administrados con una antelación de unos 10-15 minutos, son los medicamentos de elección para prevenir el broncoespasmo inducido por ejercicio. Debemos de considerar subir al siguiente escalón cuando se precise rescate más de dos veces en semana.

A partir del **segundo escalón**, aparece como pieza fundamental del tratamiento la terapia antiinflamatoria como medicación de mantenimiento, debiendo de optar por el uso de un glucocorticoide inhalado a dosis bajas o los inhibidores de los leucotrienos como alternativa. GEMA incluye el empleo de inmunoterapia como un componente más del abordaje integral del paciente con asma de etiología alérgica, ayudando a reducir los síntomas, el uso de medicación y mejorar la hiperreactividad bronquial.

En el **tercer y cuarto escalón**, la opción terapéutica de elección es el tratamiento combinado de glucocorticoide y agonista beta-2 de acción prolongada, recomendando la administración de dicho tratamiento en un único dispositivo porque mejora el cumplimiento de dicho tratamiento. Con ello, la dosis de glucocorticoide inhalado necesaria suele ser baja. Las combinaciones disponibles son salmeterol-fluticasona, formoterol-budesonida y formoterol-beclometasona extrafina. Si la combinación contiene formoterol, puede emplearse como tratamiento de mantenimiento y de rescate. En la reciente revisión realizada por GINA⁽²⁾ queda aprobada este tipo de estrategia desde el escalón 3 para toda combinación que contenga formoterol como agonista beta-2 adrenérgico, ya que formoterol es un LABA con un rápido comienzo de acción, que lo hace idóneo para su uso como broncodilatador a demanda

En los **dos últimos escalones**, el tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis altas, junto con un beta-2 agonista de acción prolongada y antagonistas de los leucotrienos. En caso de no alcanzar el control, podría añadirse corticoides orales a la dosis mínima con la que el paciente consiga el mejor grado de control, debiendo tenerse presentes la detección precoz y el manejo de los efectos secundarios asociados que pudiesen aparecer. El uso de teofilinas retardadas se contempla como ayuda terapéutica en estos escalones. En pacientes con asma de origen alérgico en los que no se alcanza el control con

este tratamiento, habría que valorar el uso de omalizumab, debiendo existir unas cifras séricas de IgE elevadas junto a la sensibilización frente a un alérgeno perenne. Recientes estudios^(17,18), han evidenciado en casos concretos de asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo y en los casos de asociación con EPOC (Fenotipo Mixto EPOC-Asma) se podría asociar bromuro de tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada), aunque todavía dicha indicación no se ha incluido en las guías internacionales de Asma.

El asma es una enfermedad variable y su tratamiento debe ajustarse periódicamente, sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada dosis ni de cuándo realizar las modificaciones terapéuticas, aunque si se pueden recomendar ciertas pautas de actuación, en función del tratamiento que este el paciente realizando. En el caso de usar sólo glucocorticoides inhalados, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50% ó utilizarlos cada 24 horas siempre que se mantenga el control de la enfermedad. Cuando se está utilizando una combinación de glucocorticoide inhalado y beta-2agonista de acción prolongada, parece que la opción más recomendada para no perder el control es disminuir la dosis de glucocorticoide, manteniendo el beta-2agonista, pudiendo usarse también cada 24 horas^(2,20).

El cese completo de los glucocorticoides inhalados se asocia con un riesgo significativo de las exacerbaciones. Los predictores de pérdida de control durante la reducción de la dosis incluyen la hiperreactividad de las vías respiratorias y la eosinofilia en el esputo, aunque esta prueba no esta disponible en los centros de Atención Primaria, por lo que cualquier disminución del escalón debe ser considerado como un ensayo terapéutico, realizando una respuesta evaluada tanto en términos de control de síntomas y la frecuencia de exacerbaciones. Antes de suspenderse el tratamiento antiinflamatorio, se debe de realizar un plan de acción por escrito para el asma, dando instrucciones de como y cuándo reanudar su tratamiento si sus síntomas empeoran. Por tanto, es esencial el seguimiento del paciente a largo plazo^(2,21).

5. Bibliografía

- 1) ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, FJ.(2009). «Documento de consenso sobre el asma bronquial en Andalucía», Revista Española de Patología Torácica 21 (4), pp. 201-235.
- 2) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2009). «Gema 2009. Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en .

- 3) BATEMAN, ED. (2011). «Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in 16-Arg/Arg patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 128, pp.315–322.
- 4) BATEMAN, ED. (2014). «Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone», *Thorax* 69, pp.312–319.
- 5) CHU, EK. (2005). «Asthma: One Hundred Years of Treatment and Onward», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp.1202-1208.
- 6) ENTRENAS, LM. (2010). «Asma: Tratamiento basal. Asma de control difícil», En: Soto JG, *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología*, Madrid, Ergon, pp.355-335.
- 7) EVANS, DJ. (1997). «A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma», *N Engl J Med* 337, pp.1412–1418.
- 8) FANTA, CH. (2009). «Asthma», *N Engl J Med* 360(10), pp.1002-1014.
- 9) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2006). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute».
- 10) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2014). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Disponible en: .
- 11) GREENSTONE, IR. (2005). «Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma», *Cochrane Database Syst Rev.* 4, CD005533.
- 12) LEDFORD, D. (2009). «Omalizumab: Overview of pharmacology and efficacy in asthma», *Exp Opin Biol Ther.* 9, pp. 933–943.
- 13) MINOGUCHI, K. (2002). «Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast», *Chest* 121, pp.732-738.
- 14) NELSON, HS. (2006). «The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol», *Chest* 129(1), pp. 15-26.
- 15) PETERS, SP. (2010). «Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma», *N Engl J Med.* 363, pp.1715–1726.
- 16) PIZZICHINI, E. (1999). «Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial», *Eur Respir J* 14, pp.12-88.
- 17) POLOSA, R (2008). «An over view of chronic severe asthma», *Intern Med* J38, pp.190–198. QUIRCE, S. (2014). «Asma: Actualización terapéutica», *Med Clin (Barc)* 142(7), pp.317–322.
- 18) RODRIGO, G. (1999). «A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma», *Am J Med* 1999; 107: 363-70.

- 19) SALPETER, SR. (2006). «Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths»,*Ann Intern Med* 144(12), pp. 904-12.
- 20) THOMAS,A.(2011).«Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients»,*J Allergy Clin Immunol* 128, pp. 915-924.



CAPÍTULO 12

Estrategias terapéuticas para alcanzar el control de nuestros pacientes

Gerardo Pérez Chica

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

El asma no es una enfermedad actualmente curable. Pero los avances terapéuticos en los últimos años permiten aspirar al control de sus manifestaciones como meta habitualmente alcanzable. El concepto de control refleja la adecuación del tratamiento y se ha definido en las diversas guías nacionales e internacionales

Para mayor complicación, la dependencia de los elementos que componen la definición del control respecto a la gravedad del asma genera confusión e incertidumbre. La gravedad es una característica categórica de la enfermedad y debe determinarse idealmente a priori del tratamiento, lo que pocas veces es factible en pacientes adultos. El control es un juicio a posteriori del tratamiento y sus metas se fijan tras considerar la gravedad del proceso, tras la valoración de un conjunto de elementos: síntomas, exacerbaciones, atención de urgencia, uso de medicación broncodilatadora para alivio, alteración de la actividad diaria, un indicador de la función pulmonar (el flujo espiratorio máximo [FEM]) y ausencia de, o mínimos, efectos adversos del tratamiento. Es, pues, una definición operativa, de cuantificación y objetivación limitadas, indefectiblemente relacionada con la gravedad basal del propio proceso.

La inmensa mayoría de datos referidos al control del asma procede de ensayos clínicos controlados de fármacos y pautas de administración concretos, que se establecieron tras importantes estudios desarrollados y publicados en la década pasada. Los más destacados tuvieron como variables de resultado elementos de los que configuran el concepto de control.

A continuación se detallan las distintas opciones terapéuticas que se han desarrollado con un único objetivo: conseguir el control de la enfermedad.

2. Estrategia de control clínico del asma

Una de las opciones existentes es el manejo de la enfermedad evaluando de forma dinámica el control clínico de una manera estandarizada, proponiéndose para ello varias medidas. Una de ellas es la aplicación de cuestionarios. En los estudios en los que se ha comparado esta estrategia con otros métodos de control clínico del asma, se ha observado que el cuestionario discrimina más y tiene mejores propiedades evaluadoras, desarrollándose para ello numerosos cuestionarios para valorar el control del asma. El más breve es el test de los 30 segundos. Se compone de cinco preguntas acerca de los síntomas, el empleo de medicación de rescate, la limitación física y la pérdida de asistencia al trabajo o a la escuela. Si el paciente responde afirmativamente a cualquiera de ellas indica que su asma

no está bien controlada y que debería ponerse en contacto con su médico. Más complejo y usado ampliamente en los ensayos clínicos es el cuestionario de control de asma (ACQ) (ANEXO I), constituido por siete ítems. Cinco de ellos hacen referencia a los síntomas sufridos durante la última semana, uno interroga sobre empleo de medicación de rescate y el último evalúa la función pulmonar. Existen varias versiones simplificadas de este cuestionario y se ha demostrado que todas ellas aportan información similar a la del formato original. Posteriormente, se ha publicado el test de control del asma (ACT) (ANEXO II). Está constituido por cinco preguntas relativas a las cuatro últimas semanas. Tiene en cuenta los síntomas, la repercusión de la enfermedad, la utilización de medicación de rescate y la valoración del control por parte del paciente. Este cuestionario, al igual que los anteriores, ha franqueado las etapas de la validación científica. Además, tiene la ventaja de que puede emplearse rápidamente, es fácil de realizar y puede detectar cambios evolutivos y aceptables para el paciente y su médico. Aunque la correlación entre el ACT y el ACQ es buena, el ACT tiene más fuerza, porque se refiere a la evolución durante las últimas cuatro semanas, frente a una semana para el ACQ.

Como se ha podido comprobar, todos los cuestionarios descritos hacen referencia a los síntomas diurnos y nocturnos, al empleo de medicación de rescate y a la repercusión sobre las actividades de la vida diaria. Sólo el ACQ recoge la medida de la función pulmonar. Sin embargo, ninguno de estos cuestionarios valora apropiadamente las exacerbaciones, acontecimientos importantes en el control del asma.

3. Estrategia terapéutica en base a conseguir el Control Total

Esta estrategia se desarrolló a partir del estudio GOAL, el cuál tomaba el concepto de control «total» como variable principal y se preguntaba si era una meta alcanzable y evaluando una determinada opción terapéutica para lograrlo.

El estudio se realizó sobre 3 grupos de pacientes: asmáticos que no habían recibido tratamiento con GCI, asmáticos tratados con dosis equivalentes a 500 µg/día o menos de beclometasona, y asmáticos que recibían más de 500 µg/día de beclometasona o equivalente. Los enfermos se trataron con fluticasona inhalada (PF) sola o asociada a un agonista adrenérgico beta de acción larga, el salmeterol (S). El número total de pacientes que completaron el estudio fue de 2.890. Durante la primera fase (9 meses), o fase de escalada de dosis, el tratamiento fue incrementándose cada 12 semanas hasta alcanzar el control total del asma o alcanzar la dosis máxima del estudio: S 50/PF 500, 2 veces al día, o PF 500, 2 veces al día (según distribución aleatoria). El estudio distinguió como resultado entre el asma «bien controlada» y el

control «total», según la presencia o no de síntomas leves y el uso ocasional de un broncodilatador para alivio. Al final de los 12 meses de estudio, con la combinación de S-PF el 71% de los pacientes tenía su asma «bien controlada» y el 41% había alcanzado el control «total». Puesto que el tratamiento debía incrementarse a menos que se alcanzara el control «total», la dosis máxima de PF 1.000 µg/día la recibió el 68% (S-PF) y el 76% (PF), respectivamente, de los pacientes durante un período de 7-10 meses. Uno de los hallazgos más destacados del estudio GOAL es la demostración de que el control «total» es una meta alcanzable y que, en las condiciones controladas de un ensayo clínico, puede conseguirse un buen control del asma en la mayoría de los pacientes. El estudio, además, reafirma la superioridad de la adición GCI-LABA sobre el GCI solo, en concordancia con estudios anteriores. Apuntar que el estudio GOAL ha demostrado que el control más completo del asma es alcanzable. Otro dato relevante que ponía de manifiesto el estudio era el incumplimiento terapéutico, que según las estimaciones más optimistas afectaba al 30% de los pacientes y que es uno de los objetivos primordiales a abordar con todos los recursos disponibles.

4. Tratamiento de mantenimiento y rescate con dispositivo único – Terapia SMART (Single Maintenance and Reliever Therapy).

El uso de un inhalador combinado que contenga budesónida/formoterol como terapia de mantenimiento y rescate (SMART, *Single Maintenance and Reliever Therapy*) se ha recomendado como un método mejorado del uso de corticoesteroides inhalados/agonistas beta de acción prolongada (GCI/LABA) inhalados. Los ensayos clínicos a doble ciego publicados muestran que la terapia SMART con budesónida/formoterol obtiene mejores resultados en el asma que la monoterapia con budesónida o que dosis más bajas de budesónida/formoterol administradas en pauta fija. Los intentos de comparar la terapia SMART budesónida/formoterol con dosis fijas de la combinación de GCI/LABA como terapia de mantenimiento utilizando otros compuestos presentan factores de confusión tales como la falta de mantenimiento del ciego y la inespecificidad de las estrategias de ajuste de la dosis.

Dado que las guías recomiendan un abordaje flexible acorde con la naturaleza cambiante del asma, evitando en lo posible periodos de tratamiento insuficiente o de sobre-tratamiento, se llevaron a cabo una serie de estudios con diseño abierto que comparaban ambas pautas (formoterol/budesonida a dosis fija vs dosis ajustables) y demostraron una importante reducción de la carga total de fármaco administrado así como de la tasa de exacerbaciones a favor de la pauta de tratamiento ajustable. Dicha estrategia propone una dosis de mantenimiento que controle los síntomas, cuadruplicar dicha dosis en cuanto aparecen los primeros síntomas de

empeoramiento clínico, mantenerla elevada un período de entre 7-14 días, para volver a reducir posteriormente hasta la dosis mínima eficaz de mantenimiento.

En la reciente revisión realizada por GINA se ha añadido a esta estrategia terapéutica la combinación Beclometasona extrafina/Formoterol.

5. Tratamiento mantenido buscando el control de la inflamación.

Otra de las opciones de manejo terapéutico se podría realizar valorando el tratamiento no sólo de los síntomas sino la inflamación subyacente. Son numerosos los estudios que han aportado evidencia a tal efecto, demostrando que si se titula la dosis del tratamiento esteroideo atendiendo a parámetros de inflamación, se reducen las exacerbaciones de la enfermedad. Este modelo de tratamiento es una apuesta por el ajuste del mismo según parámetros de hiperrespuesta bronquial (PC20) frente al manejo convencional marcado por las guías.

6. ¿Cuál de las estrategias terapéuticas existentes sería la más recomendable?

En la actualidad, con las pautas terapéuticas actuales, la mayor parte de los pacientes con asma debería alcanzar un buen control de la enfermedad. Sin embargo, aunque se ha conseguido en las últimas décadas conseguir un impacto positivo sobre la reducción del número de ingresos y la mortalidad por asma han disminuido, los resultados relativos al nivel de control, adherencia a tratamiento y calidad de vida están lejos de la situación óptima que sería esperable de acuerdo a la eficacia potencial de dichos tratamientos. Esta discrepancia puede deberse a diferentes factores, es compleja de analizar y puede ser secundaria a diversos motivos. Un mal control del asma puede estar causado por situaciones tan diversas como que el paciente no haya entendido como tomar la medicación, como funciona el dispositivo de inhalación u otros como que padezca una comorbilidad no tratada que empeore el asma o bien que sufra una forma de asma grave insensible a los glucocorticoides. Las diferentes guías internacionales/nacionales de manejo del asma recomiendan alcanzar el control de la enfermedad siguiendo una terapia escalonada. En cuanto a tomar la difícil elección de decidir cuál es la más idónea, parece razonable pensar que la mejor estrategia debería ser más adecuada en cada caso” o, dicho de otra manera, individualizada a cada tipo de asma y a cada paciente.

A modo de conclusión, una decisión terapéutica óptima y razonable deberá ser aquella que: consiga el control de la enfermedad (síntomas/inflamación), valore

riesgo-beneficio (control versus dosis GCI), pactando con el paciente aquella que mejor se adapte a sus necesidades y a su estilo de vida.

7. Bibliografía

- 1) AALBERS, R.(2004). «Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma», *Curr Med Res Opin* 20, pp. 225-240.
- 2) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2009). «Gema 2009. Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
- 3) BATEMAN, ED.(2004). «Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 836-844.
- 4) CISNEROS, C. (2007). «Tratamiento del asma: diferentes estrategias. ¿Cuál escoger?», *Rev Patol Respir* 10(4), pp. 207-208.
- 5) DE MIGUEL, J. (2007). «Control del asma. ¿Cómo lo medimos? », *Rev Patol Respir* 10(3), pp. 167-169.
- 6) FITZGERALD, JM. (2005). «The CONCEPT Trial: a 1 year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma», *Clin Ther* 27, pp.393-406.
- 7) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2014). « Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Disponible en: <http://www.ginasthma.com>.
- 8) GREEN, RH. (2002). «Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial», *Lancet* 360, pp. 1715-1721.
- 9) JUNIPER, EF. (1999). «Development and validation of a questionnaire to measure asthma control », *Eur Respir J* 14, pp. 902-907.
- 10) KERSUL, A. (2010). «Control del asma. Posibles “piedras en el camino”», *Arch Bronconeumol* 46(Supl 6), pp.8-13.
- 11) LEBLANC, A. (2013). «Assessment of asthma control: clinical, functional and inflammatory aspects», *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 45 (3), pp. 90-96.
- 12) NATHAM, RA. (2004). « Development of the asthma control test: a survey for assesing asthma control», *J Allergy Clin Immunol* 113, pp. 59-65.

- 13) RABE, KF.(2000). «Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study», Eur Resp J. 16, pp. 802-807.
- 14) SANCHIS, J. (2005). « Asma: el control como meta del tratamiento», Med Clin (Bar) 124(13), pp.497-498.
- 15) SMITH, AD. (2004). «Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests», Am J Respir Crit Care Med 169, pp.473-478.
- 16) SONT, JK. (1999). «Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyper responsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group », Am J Respir Crit Care Med159, pp. 1043-1051.

ANEXO I: ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE (ACQ)

Fuente: JUNIPER, EF. (1999).

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

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

To be completed by a member of the clinic staff


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

ANEXO II: TEST DE CONTROL DEL ASMA (ACT)

Fuente: Traducido-modificado de NATHAM, RA. (2004).

Test de Control del Asma

Conozca su puntuación del asma



(ACT™)

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

Siempre <input type="radio"/>	Casi siempre <input type="radio"/>	A veces <input type="radio"/>	Pocas veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	--

2. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?

Más de una vez al día <input type="radio"/>	Una vez al día <input type="radio"/>	De 3 a 6 veces por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces por semana <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--------------------------------------	---	--	-----------------------------	--

3. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de **asma** (sibilancias/pitidos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?

4 noches o más por semana <input type="radio"/>	De 2 a 3 noches por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana <input type="radio"/>	Una o dos veces <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
---	--	--	---------------------------------------	-----------------------------	--

4. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ej., Salbutamol, Ventolin®, Terbasmin®)?

3 veces o más al día <input type="radio"/>	1 ó 2 veces al día <input type="radio"/>	2 ó 3 veces por semana <input type="radio"/>	Una vez por semana o menos <input type="radio"/>	Nunca <input type="radio"/>	Puntuación <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
--	--	--	--	-----------------------------	--

5. ¿Hasta qué punto diría que su **asma** ha estado controlada durante las **últimas 4 semanas** ?

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



Bloque VI

Las terapias biológicas en el tratamiento del asma por alergia al polen de olivo



CAPÍTULO 13

Inmunoterapia con Polen de Olivo: Mecanismo de acción y manejo práctico

José Fernando Florido López

Unidad de Alergología.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

1. Introducción

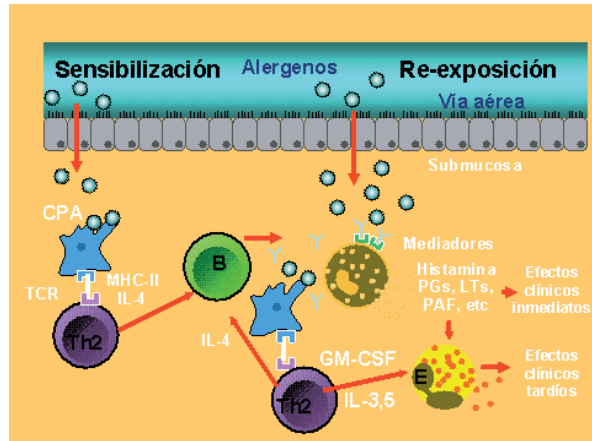
La inmunoterapia alérgica (ITA) consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de alérgeno al cual el paciente está sensibilizado, con el objetivo de modular la respuesta inmune adversa a dicho alérgeno y la desaparición o al menos el alivio de los síntomas alérgicos. No excluye otros tratamientos de las enfermedades alérgicas, como la evitación alérgica y el tratamiento farmacológico, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que la Inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. La ITA se viene utilizando desde hace más de 100 años. La primera referencia acerca de un tratamiento con inmunoterapia data de 1911, cuando Leonard Noon publicó un breve artículo titulado “Prophylactic inoculation against hay fever” en la revista Lancet.

2. Alergia y asma

En la actualidad, la opinión mayoritaria es que los mecanismos alérgicos desempeñan un papel decisivo en la patogenia de la mayor parte de formas de asma, y los modelos animales que se emplean para investigar los mecanismos que intervienen en la enfermedad se basan en gran parte en este supuesto. De hecho, se sabe desde hace tiempo que el asma se asocia a un aumento de los valores séricos de inmunoglobulina E (IgE), una clase específica de anticuerpos que, además de estar involucrados en las respuestas inmunitarias de los mamíferos frente a los parásitos, desempeñan también un importante papel en la hipersensibilidad alérgica.

Las reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad inmediatas comprenden las fases de sensibilización y reacción la cual a su vez se va a presentar de forma bifásica (inmediata y tardía) (Figura 1). Tras tener un primer contacto con el alérgeno (por ejemplo, el polen), se produce una captación de éste por parte de unas células llamadas células presentadoras de antígeno, que lo procesan en su interior y lo presentan a los linfocitos T, que a su vez interaccionan con los linfocitos B, los cuales producen IgE específica frente a ese polen concreto. Esta IgE se unirá a los mastocitos y los basófilos, células que contienen receptores para la IgE en su superficie. Este proceso puede durar varios días, meses o años y se denomina sensibilización (el individuo se hace sensible a ese alérgeno). Éste es el punto de inflexión a partir del cual el individuo se ha hecho alérgico. Es algo muy importante, ya que aunque se nazca con predisposición genética para hacerse alérgico, la enfermedad no se desarrollará si no se ha estado durante un cierto tiempo en contacto con el alérgeno responsable. Esto determina algo fundamental que será la regla en todas las enfermedades de causa alérgica: la imposibilidad de presentar síntomas en una primera exposición o contacto.

Figura 1



En una exposición posterior, los pólenes que vuelven a ponerse en contacto con el sistema inmunitario son dirigidos directamente hacia los anticuerpos IgE específicos que ya habían sido secretados, y que se encuentran unidos a la superficie de los mastocitos y basófilos. Es entonces, al contactar el alérgeno (polen) y el anticuerpo (IgE específica frente al polen), cuando se produce la degranulación del mastocito o basófilo liberando sus mediadores: histamina y otras sustancias con potente actividad inflamatoria, prostaglandina D2, cininas, cisteinileucotrienos (LTC₄, D4 y E4), citocinas y quimiocinas. Esto ocurre a los 15-20 minutos de inhalar el polen, al cual el individuo está sensibilizado y empezará a notar los síntomas típicos de la alergia nasooftálmica y bronquial. (Fase inmediata de la Reacción alérgica).

De cuatro a seis horas se produce otra reagudización, sin necesidad de una nueva exposición al polen (Fase tardía de la reacción alérgica). Los responsables son algunos de los mediadores liberados en la fase inmediata cuya función consiste en el reclutamiento celular (eosinófilos, neutrófilos y linfocitos) con formación de un infiltrado inflamatorio que perpetúa y cronifica los síntomas de conjuntivitis, rinitis y/o asma bronquial.

Un 60-70% de los linfocitos T son del tipo T helper (CD4). La diferenciación preferente de los mismos en Th2 en detrimento de los Th1 y la secreción de su patrón de citocinas, será crucial para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad alérgica, actuando a su vez sobre otros tipos celulares (linfocitos B, mastocitos, eosinófilos y basófilos).

En los últimos años ha alcanzado gran importancia otro subtipo de células Th como son las células T reguladoras (CD4+CD25+), tanto naturales como inducidas, las cuales junto a los nuevos subtipos Th3 y Tr1 jugarán un papel fundamental.

En el fenotipo Asmático (Figura 2), se distinguen 3 componentes: inflamación bronquial, obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. No obstante, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida. Al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la gravedad del asma, el proceso inflamatorio es bastante consistente en todos los fenotipos de asma, aunque puede existir distinto patrón entre pacientes y en distintos momentos evolutivos de la enfermedad. El patrón de inflamación del asma es similar al de otras enfermedades alérgicas, con activación de mastocitos, aumento del número de eosinófilos activados, linfocitos T cooperadores con perfil de citocinas de predominio Th2 y células naturalkiller. Sobre estos tres componentes actúan unos factores de riesgo responsables del desarrollo de la enfermedad y sus exacerbaciones. Los alérgenos son sin duda uno de los factores riesgo mejor conocidos.

Figura 2

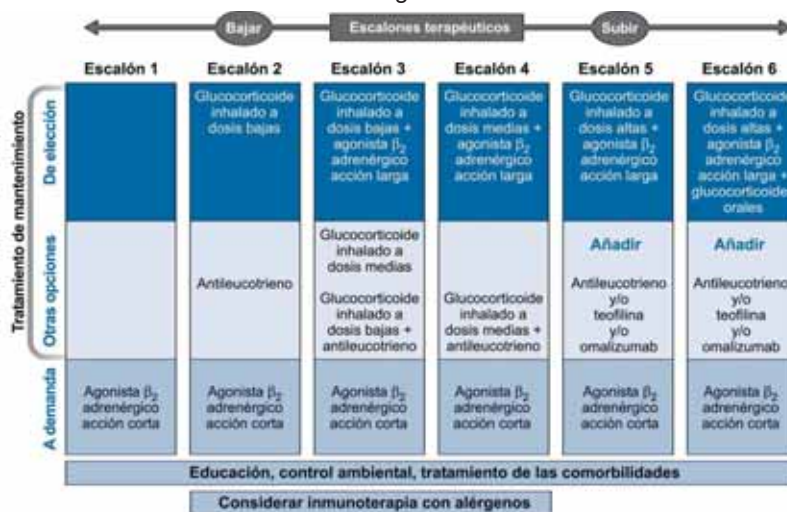


3. La inmunoterapia alérgica en la GEMA

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), en el asma alérgica se deben considerar recomendaciones específicas una vez que se hayan confirmado las sensibilizaciones a los distintos alérgenos en cada paciente. Las medidas más eficaces son aquéllas que permiten disminuir drásticamente los niveles de exposición, como las que se pueden aplicar en muchos casos de asma laboral (cambio de puesto de trabajo) o asma por mascotas (retirar los animales del domicilio).

Cuando el control ambiental no es eficaz o difícil de realizar, como sucede en los alérgicos a pólenes, la inmunoterapia alérgica es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2-4), 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 y se evite el uso de mezclas complejas. En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoide y agonista β_2 adrenérgico de acción larga con o sin corticoides orales (escalones terapéuticos 5 y 6) se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones, incrementando el control global de la enfermedad.

Figura 3



Es de destacar la importancia del tratamiento etiológico de la enfermedad alérgica bien con ITA o agentes biológicos como Omalizumab en cinco de los seis escalones terapéuticos que propone GEMA lo cual sin duda es fiel reflejo del posicionamiento de los autores en el abordaje integral del tratamiento del Asma intentando modificar su curso clínico hasta alcanzar su control total lo cual en un amplio grupo de pacientes debería conseguirse con este planteamiento.

4. Mecanismo de acción de la inmunoterapia

La ITA implica la administración gradual de cantidades crecientes de alérgeno con el propósito de inducir cambios inmunológicos que restablezcan la respuesta

inmunológica alterada de la enfermedad alérgica subyacente. A pesar la extensa investigación y amplios conocimientos actuales, los mecanismos responsables de la mejoría clínica que se observa en los pacientes que la reciben, no se han revelado plenamente.

Jutel et al. publicaron en *Allergy* en 2006 una revisión acerca de los efectos de la ITA sobre los parámetros clínicos e inmunológicos y que queda resumida en la tabla I. Con posterioridad este mismo autor publica otra revisión en el 2011 que viene a reafirmar en gran medida una serie conceptos, fundamentalmente inmunológicos, que nos aproximan a la forma de actuar de la ITA

Tabla 1

Mechanism
Clinical parameter
Long-term cure
Decreased clinical symptoms and drug usage
Decreased response to allergen challenge tests
Decreased stas and cellular influx in skin late phase response
Decreased skin type I hypersensitivity response
Mast cells
Reduction of tissue numbers
Decrease in mediator release
Decrease in proinflammatory cytokine production
Basophils
Decrease in mediator release
Decrease in proinflammatory cytokine production
Eosinophils
Reduction of tissue numbers
Decrease in mediator release
T cells
Decreased allergen-induced proliferation
Induction of Treg cells
Increased secretion of IL-10 and TGF-beta
Suppression of TH2 cells and cytokines
Decreased T-cell numbers in late phase response
B cells
Decreased specific IgE production
Increased specific IgG4 production
Increased specific IgA production
Suppressed IgE-facilitated antigen presentation
Dendritic cells
Suppressed IgE-facilitated antigen presentation

Los primeros cambios inmunológicos son ya observables tras las primeras semanas de tratamiento específico. Los pacientes a los que se les realiza test de provocación nasal con el alérgeno demuestran una respuesta temprana significativamente menor, aunque la inhibición completa (ausencia total de reacción) es infrecuente. La reacción de fase tardía se inhibe aun de manera más eficaz. Cambios similares de ambas respuestas inmediatas y tardías en la prueba cutánea intradérmica o intraepidérmica (Prick-Test) puede también resultar de la inmunoterapia, y un cuidadoso ajuste de dosis, con titulación a punto final o “end-point”, puede demostrar un cambio en la sensibilidad al alérgeno. Sin embargo, estos cambios en las respuestas de las pruebas cutáneas no siempre se correlacionan con una mejoría en los síntomas de la rinitis alérgica o asma.

4.1. Cambios en inmunidad humoral

La inmunoterapia característicamente da lugar a cambios en varios tipos de anticuerpos específicos del alérgeno:

Los cambios en la IgE no dependen de simples reducciones en los niveles de IgE específica de alérgeno, y la mejoría clínica se desarrolla antes de que ocurran disminuciones en los niveles específicos de anticuerpos IgE

Los niveles de anticuerpos IgE específicos del alérgeno aumentan inicialmente en la mayoría de los pacientes y pueden seguir aumentando, incluso después de que se haya alcanzado la dosis máxima prescrita o dosis de mantenimiento. Esta tendencia se invierte con el tiempo en algunos pacientes, con niveles que disminuyen gradualmente en los meses siguientes a alcanzar la dosis de mantenimiento. En ocasiones se observan descensos de los niveles de IgE específica que pueden incluso caer por debajo de los niveles previos al tratamiento. Sin embargo, en otros pacientes no hay ninguna disminución apreciable de IgE alérgeno-específica. Lo que no se conoce bien es el comportamiento de la IgE específica una vez finalizado el tratamiento. Se ha observado también que la ITA suprime el aumento de la IgE alérgeno-específica que sucede tras la exposición a alérgenos estacionales en individuos no tratados. Este pico post- temporada se reduce o elimina por la ITA.

Algunos de los cambios más llamativos a nivel inmunológico en pacientes que reciben ITA implican anticuerpos IgG específicos del alérgeno (IgG total o subclases), aunque ninguno de estos cambios se correlaciona claramente con el alivio de los síntomas clínicos.

La concentración de IgG sérica específica de alérgeno a menudo está presente en niveles bajos en los pacientes alérgicos. La inmunoterapia generalmente resulta en un aumento de anticuerpos de IgG específicos de alérgeno, que se presenta semanas o meses después del aumento inicial de anticuerpos IgE. Los niveles pueden seguir aumentando durante muchos meses tras alcanzar la dosis de mantenimiento y mantenerse elevados durante muchos años después de suspender la inmunoterapia.

Los altos niveles de IgG específica de alérgeno como resultado de la ITA no se correlacionan necesariamente con el alivio de los síntomas clínicos. Sin embargo, la falta de presentación de alérgenos específicos IgG en un paciente que recibe ITA puede predecir la falta de respuesta clínica. La subclase de anticuerpos IgG4, antes conocidos como anticuerpos bloqueantes por capacidad competitiva con la IgE de unión al alérgeno aunque también se ha señalado de forma más reciente su importancia en la inhibición de la presentación del antígeno facilitada por la IgE.

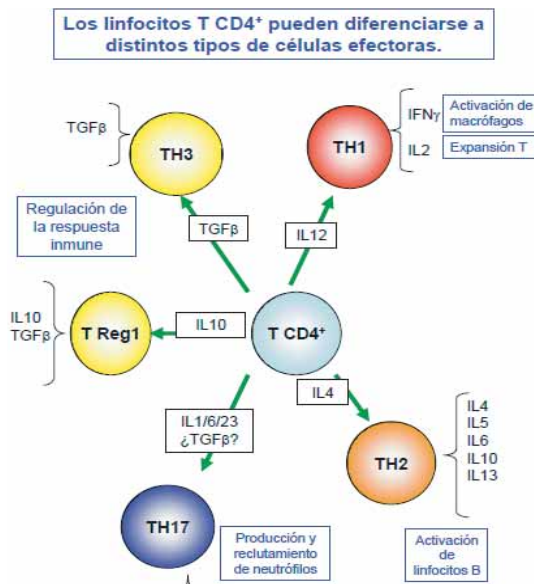
Un papel protector de la IgG4 también es sugerido por el hallazgo de que los apicultores que desarrollan inmunidad después de la picadura múltiple tienen altos niveles de IgG4 frente al veneno de abeja. En contraste, las personas que han sido picadas pocas veces suelen tener anticuerpos principalmente IgG1 al veneno. Por lo tanto, puede ser que la estimulación crónica con alérgeno induce una respuesta predominantemente de IgG4, mientras que los resultados de exposición aislada al alérgeno se traducirían en una respuesta de IgG1.

Niveles de IgA específica de alérgeno en el suero y secreciones aumentan en pacientes que reciben ITA. Su importancia clínica no está del todo clara, aunque un estudio sugirió que el isotipo IgA2 puede funcionar como anticuerpo bloqueante en la superficie de las mucosas.

4.2. Cambios en la inmunidad celular.

La IT introduce varios cambios en las respuestas de células T a alérgenos. Estos cambios pueden contribuir a la instauración de un estado de tolerancia inmunológica que surge de diferentes y superpuestos mecanismos.

Figura 4



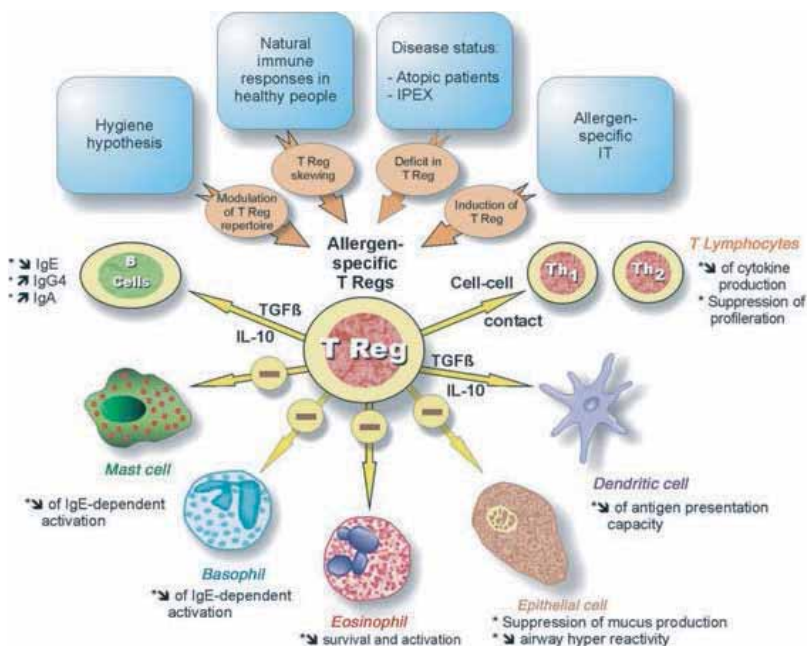
Tras ITA se asiste a un cambio del patrón de linfocitos Th con aumento Th1 y disminución de Th2 junto a su patrón de secreción de citocinas, disminuyendo los

niveles de IL-4 y aumentando los de IFN gamma. El aumento de la producción de IL-12, un potente inductor de la respuesta TH1, contribuye a este cambio.

En los últimos años se ha relacionado el éxito de la ITA con el aumento de las poblaciones de células T reguladoras (es decir CD4 + CD25 + Tcell en linfocitos que producen IL-10, TGF-beta, o ambos) lo cual se ha observado en células de pacientes que recibían inmunoterapia con veneno de himenópteros, extractos de pólenes y ácaros del polvo doméstico. IL-10 reduce el número de células B productoras de IgE específica de alérgeno y aumenta los niveles de IgG4; reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias de mastocitos, eosinófilos y células T. Dos tipos fundamentales de Treg podrían participar en la inducción de tolerancia, las Tr1 que formando parte de las Treg inducidas, aumentarían con la ITA, normalmente aumentan hasta el tercer o cuarto mes de tratamiento y disminuyen alrededor del año por lo que se piensa que juegan un papel importante en la fase inicial de la ITA. De forma colateral, la disminución de la ratio IgE/ IgG4 podría explicarse por un cambio de TH2 a Treg específicas para el alérgeno.

En la figura 5 se recogen las diferentes acciones de la cels Treg asociadas a la acción de la ITA en pacientes alérgicos.

Figura 5



4.3. Cambios en el órgano diana

Los cambios que clínicamente podemos observar mediante la re exposición al alérgeno de forma natural o en el laboratorio “in vivo” serían la consecuencia de una disminución en la respuesta inmuno-alérgica. La inmunoterapia con alérgenos disminuye el reclutamiento de mastocitos, basófilos y eosinófilos en la piel, la nariz, los ojos y la mucosa bronquial. Efecto anti-inflamatorio, con inhibición de la liberación local de mediadores. Incremento de la tolerancia a la exposición al alérgeno, medida mediante pruebas de provocación organoespecíficas y disminución de la sintomatología.

5. Eficacia de la ITA en la alergia al polen de olivo

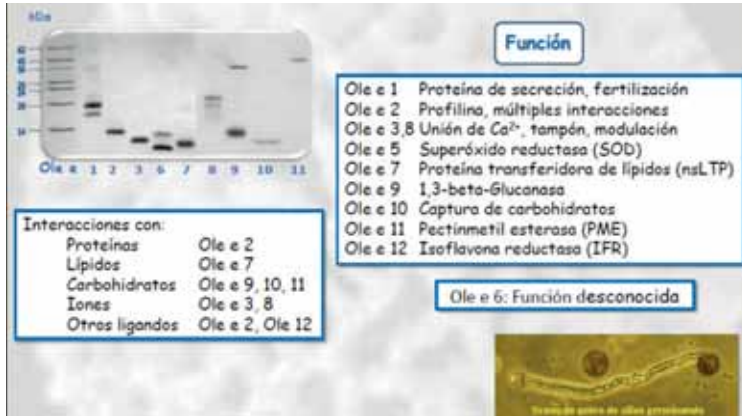
El cultivo del olivo en España se extiende por todas las regiones a excepción de la zona norte, pero a pesar de su extensión, el olivo se concentra mayoritariamente en Andalucía con casi el 60% del total de hectáreas cultivadas, sobre todo en las provincias de Jaén, Córdoba, Granada y Sevilla.

El Olivo (*Olea europaea*) pertenece a la familia botánica Oleaceae, la cual comprende 29 géneros de los que solo seis tienen interés económico u hortícolas: *Olea*, *Ligustrum*, *Jasminum*, *Syringa*, *Fraxinus* y *Phyllyrea*.

Es frecuente encontrar en la literatura una mayor prevalencia de sintomatología nasocular causada por el polen de *Olea europaea*, pero este polen también es capaz de inducir sintomatología bronquial moderada e incluso grave en hasta el 60% de pacientes sensibilizados en zonas muy olivareras.

La respuesta inmunológica al extracto completo de polen de olivo es muy heterogénea, observándose más de 20 bandas de diferente PM (alérgenos) algunas de las cuales se han caracterizado a lo largo de los últimos años, fundamentalmente por el grupo de la Dra. Rosalia Rodríguez de la Universidad Complutense de Madrid (Figura 6)

Figura 6



La sensibilización al polen de olivo, no necesariamente exige la producción de IgE específica a todos y cada una de estos alérgenos. Por tanto el perfil de sensibilización a cada uno de estos alérgenos variara de forma individual de un paciente a otro, influido por múltiples factores entre los que destaca la exposición repetida a mayores o menores concentraciones polínicas, sin olvidar las importantes diferencias cuantitativas en cuanto a expresión de alérgenos en los distintos cultivares así como cualitativas de las distintas variedades (Picual, Hojiblanca, Cornicabra, Lechin, Arbequina etc...)

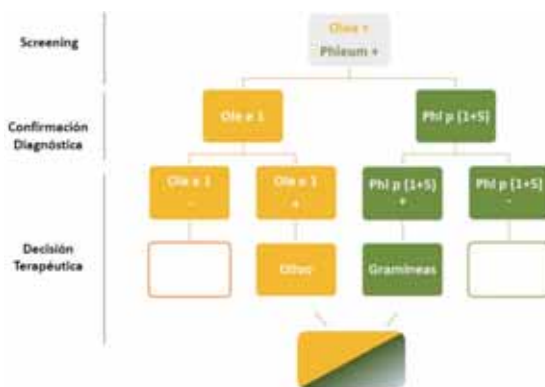
Diferentes estudios, demuestran la distinta prevalencia de sensibilización a cada alérgeno lo cual nos permite establecer distintos fenotipos con implicaciones clínicas: intensidad de la enfermedad, respuesta a ITA, comorbilidades, reactividad cruzada, etc. Por ejemplo en el estudio EXPO (Exposición al polen de olivo) se aprecia distribución geográfica de la prevalencia a diferentes alérgenos de Olea. (Figura 7)

Figura 7



De todo lo anterior, se desprende que la utilización de extractos biológicos en diagnóstico o tratamiento específico (ITA) plantea diferentes dificultades: variabilidad en la composición alérgica, presencia de moléculas a las que el paciente no está sensibilizado, reactividad cruzada entre alérgenos de diferentes fuentes biológicas aunque taxonómicamente próximas, etc. Para hacer frente a estos problemas, nuevas alternativas biotecnológicas como el diagnóstico basado en componentes (CRD) nos permiten una mejor selección del paciente candidato a recibir inmunoterapia. En este sentido, la propuesta de la Dra. Moreno Aguilar (Figura 8) diseñada como un árbol de decisión en pacientes sensibilizados a pólenes de olivo y gramíneas, representa un gran avance en la optimización del tratamiento, alcanzando por un lado mayor eficacia y por otro mayor seguridad.

Figura 8



En cuanto al tratamiento etiológico en la alergia al polen de olivo, existen publicaciones que demuestran claramente su eficacia además de aspectos prácticos de la misma como tolerancia, dosis óptima, pautas y utilización tanto de la vía de administración subcutánea la sublingual, y con extractos que contienen polen de olivo de forma exclusiva o mezclado con polen de gramíneas.

6. Inmunoterapia subcutánea

En un ensayo clínico realizado en pacientes de Jaén, se investigó la tolerancia y eficacia de un extracto de *O. europaea* estandarizado biológicamente y con el alérgeno mayoritario Ole e1 cuantificado en Unidades de Masa. La mayoría de los pacientes alcanzaron una dosis máxima tres veces superior a la convencional con un porcentaje de reacciones adversas de solo el 2,9%. En cuanto a la eficacia destaco el test de provocación bronquial específica *O. europaea* observando un importante

descenso de la sensibilidad bronquial tras el tratamiento en el grupo activo ya que para obtener un descenso del FEV1 del 20% se necesitó una concentración de alérgeno cinco veces mayor después del tratamiento

Otro estudio randomizado usando un extracto despigmentado y polimerizado en glutaraldehido encontró similares hallazgos tras el tratamiento necesitando 5,5 veces más alérgeno de polen de olivo para obtener la misma respuesta en la broncprovocacion tras realizar tratamiento durante un año.

La utilidad de la mezcla de alérgenos de olivo y gramíneas quedo demostrada en un estudio en el que los pacientes que recibieron un extracto despigmentado y polimerizado en glutaraldehido en cuya composición a partes iguales entraban a formar parte *O. europaea* y *D. glomerata* mostraron mejoría significativa en la reducción de síntomas, necesidades de tratamiento y puntuación de los parámetros recogidos en los cuestionarios de calidad de vida.

De forma más reciente otro estudio conducido en Turquía demuestra como el tratamiento con un extracto de polen de olivo modificado químicamente con formolaldehido, es capaz de introducir con solo 7 dosis cambios inmunológicos "In Vivo": disminución en los síntomas nasales, la provocación nasal específica y tanto la reactividad cutanea como "In Vitro": disminución de la activación del Test de Basofilos (TAB), incremento de IgE, IgG1 e IgG4 específicas frente a olivo.

La necesidad de alcanzar, en el menor tiempo posible, la dosis de mantenimiento en el tratamiento con extractos alérgénicos, supone una mayor adherencia al tratamiento, con menor número de visitas y lo que parece más importante una más rápida e intensa respuesta en cuanto al alivio y control sintomático. Habitualmente se realizan pautas rapidas (*rush*) o agrupadas (*clúster*) que en ocasiones consiguen alcanzar la dosis terapéutica en una o muy pocas sesiones. El éxito de estas pautas está documentado con extractos de *Olea europaea*, otros aerolaergenos, venenos de insectos y en alergia a alimentos con los procedimientos de inducción de tolerancia fundamentalmente con leche y huevo.

7. Inmunoterapia sublingual

En los últimos años, se ha observado un creciente interés por vías de administración de extractos alérgénicos, diferentes a la subcutánea habitual. Así, se ha ensayado su administración tópica nasal, bronquial, intralinfatica o epicutanea. De todas ellas es quizás la vía sublingual la que mayores expectativas han creado debido a su aceptación por el paciente y su excelente tolerancia como lo demuestra el escaso número y gravedad de los efectos adversos observados.

La eficacia de la ITA administrada vía sublingual con polen de Olivo quedo demostrada en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, con altas dosis de extracto que se administró a un grupo de 66 niños alérgicos. Tras dos años de tratamiento, los autores observaron una disminución tanto de la sintomatología bronquial (disnea), como óculo nasal durante la época de polinización aunque sin encontrar diferencias en cuanto a las necesidades de tratamiento sintomático para aliviar los síntomas.

Otro estudio de diseño prospectivo controlado con tratamiento farmacológico, en pacientes monosensibilizados al polen de olivo, a los que les administro ITA sublingual utilizando dos pautas diferentes (10 co-estacional, 11 pre-co-estacional) encontró mejoría en la intensidad de los síntomas (medida mediante una escala visual analógica) y disminución en el consumo de medicación de rescate, de forma significativa en aquellos pacientes que recibieron tratamiento según pauta co-estacional pero no así en el grupo control.

8. Bibliografía

- 1) NOON, L. (1911). «Prophylactic inoculation against hay fever», Lancet 2, pp. 1572–1573
- 2) CRETICOS, P.S. (1992). «Immunotherapy with allergens», JAMA 268, pp. 2834-2839.
- 3) BOUSQUET, J. (1998). «Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper», J Allergy Clin Immunol 102(4 Pt 1), pp.:558-562.
- 4) Executive Committee GEMA 2009. (2010). «GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma)», J Investig Allergol Clin Immunol 20 (Suppl 1), pp.1-59.
- 5) ILIOPOULOS, O. (1991). «Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells», J Allergy Clin Immunol 87, pp. 855-866.
- 6) VAN METRE, T.E. (1990). «Immunotherapy decreases skin sensitivity to ragweed extract: demonstration by midpoint skin test titration», J Allergy Clin Immunol 86, pp. 587.
- 7) AALBERSE, R.C. (2009). «Immunoglobulin G4: an odd antibody», Clin Exp Allergy 39, pp. 469.
- 8) TILL, S.J. (2004). «Mechanisms of immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 113, pp.1025.

- 9) WAMBRE, E. (2012). «Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 129, pp.544.
- 10) BLASER, K. (2004). «Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment», *Clin Exp Allergy* 34, pp.328.
- 11) FRANCIS, J.N. (2003). «Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp.1255.
- 12) WILSON, D.R. (2001). «Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium», *Clin Exp Allergy* 31, pp. 1705.
- 13) DURHAM, S.R. (1999). «Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin», *Clin Exp Allergy* 29, pp.1490.
- 14) DURHAM, S.R. (1996). «Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4 + T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma», *J Allergy Clin Immunol* 97, pp.1356-1365
- 15) JUTEL, M. (2006). «Mechanisms of allergen specific immunotherapy-T-cell tolerance and more», *Allergy* 61(7), pp.796-807.
- 16) JUTEL, M. (2011). «Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy», *Allergy* 66, pp. 725-732.
- 17) MOINGEON, P. (2006). «Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy», *Allergy* 61, pp.151-165
- 18) MOINGEON, P. (2006). «Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy», *Allergy* 61(2), pp. 151-165.
- 19) FLORIDO, J.F. (1999). «High levels of Oleaeuropaea pollen and relation with clinical findings», *Int Arch Allergy Immunol* 119(2), pp.133-137.
- 20) RODRIGUEZ, R. (2001). «The spectrum of olive pollen allergens», *Int Arch Allergy Immunol* 125(3), pp.185-195.
- 21) BARBER, D. (2008). «Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study», *Allergy* 63(11), pp.1550-1558.
- 22) GONZALEZ, E.M. (2000). «Allergenic cross-reactivity of olive pollen», *Allergy* 55(7). Pp. 658-663.
- 23) QUIRALTE, J. (2002). «Olive allergen-specific IgE responses in patients with Olea europea polinosis», *Allergy* 57 Suppl 71, pp.47-52.
- 24) QUIRALTE, J. (2007). «Modelling diseases: the allergens of Olea europea pollen», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17 Suppl 1, pp. 24-30.
- 25) GONZÁLEZ, P. (2002). «Immunotherapy with an extract of Olea europea quantified in mass units. Evaluation of the safety and efficacy after one year of treatment», *J Investig Allergol Clin Immunol* 12(4), pp. 263-271.

- 26) SERRANO DELGADO, P. (2007). Sensibilización a alérgenos minoritarios de *Olea europaea* como causa de reacciones sistémicas por inmunoterapia alérgeno-específica [doctoral thesis]. Cordoba (Spain): University of Cordoba.
- 27) GOKMEN, N.M. (2012). «Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils». *Int Arch Allergy Immunol* 159(1), pp.75-82.
- 28) LEONARDI, S. (2010). «*Olea* sublingual allergoid immunotherapy administered with two different treatment regimens», *Allergy Asthma Proc* 31(2), p.p 25-9.



CAPÍTULO 14

Nuevas perspectivas del tratamiento biológico en la alergia al polen de olivo

José Fernando Florido López

Unidad de Alergología.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

1. Futuras formas de inmunoterapia

Los avances en los últimos años, sobre el conocimiento del mecanismo de acción de la Inmunoterapia alérgica (ITA), ya repasados en otro capítulo de este libro, nos hacen entender los beneficios clínicos que obtienen los pacientes que la reciben, para el control del asma y la rinitis alérgica.

Pero a pesar de la eficacia ampliamente demostrada en diferentes metaanálisis en los que se describe un descenso significativo de los síntomas, las necesidades de tratamiento y la modificación de hipersensibilidad bronquial, no todos los pacientes mejoran, y en algunos además pueden presentarse reacciones adversas, tanto locales como sistémicas, en relación con su administración. Por lo tanto, son necesarias estrategias para el manejo de la ITA más seguras y eficaces, especialmente en los pacientes con asma y que pasarían por utilizar vías diferentes a la subcutánea clásica, uso conjunto con otros agentes biológicos anti-IgE, modificaciones químicas, físicas y moleculares de los extractos o utilización de adyuvantes o agonistas de los TollLike receptores. (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos de inmunoterapia usadas en la actualidad o en investigación.

TRATAMIENTO	ALERGENOS	ENFERMEDAD
ITA Subcutánea	Polen, hongos, ácaros, epitelios, veneno insectos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros
Adición de Omalizumab	Ambrosia, abedul, perro, gato, ácaros	Rinitis, asma
Alergoides	Gramineas, arboles y acaros	Rinitis, asma
Alergoides+TLR-4 agonistas	Gramineas, arboles, ambrosia	Rinitis
Secuencias inmunomoduladoras de DNA (CpG)	Ambrosia	Rinitis, asma
Recombinantes	Arboles, gramineas,	Rinitis
Recombinantes hipalergenicos	Arboles, gramineas, acaros, venenos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros
Peptidos	Epitelios, venenos, gramineas, acaros, plantas	Rinitis, alergia a himenópteros
ITA oral	Alimentos	Alergia a alimentos
ITA sublingual	Polen, hongos, ácaros, epitelios, veneno insectos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros

1.1. Inmunoterapia alérgica más Omalizumab

El omalizumab previo a la inmunoterapia con alérgenos debe proporcionar una mayor seguridad mediante la reducción de la IgE sérica y de los receptores de alta afinidad Fc ϵ 1 en células dendríticas, mastocitos y basófilos. Se ha comprobado que disminuye la frecuencia de reacciones adversas por ITA tanto en la fase de inicio como mantenimiento, lo cual a su vez permite alcanzar la dosis óptima de tratamiento. Los pacientes con asma inestable tienen un riesgo mayor de reacciones sistémicas con la inmunoterapia. En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, de pacientes adultos con asma no controlada moderada persistente que recibían corticosteroides inhalados, se sometieron a tratamiento con omalizumab o placebo durante 12 semanas previo a una pauta clúster de inmunoterapia subcutánea de 4 semanas, 18 inyecciones, al que siguieron 7 semanas de mantenimiento con alérgenos perennes. Los resultados, demostraron que el pretratamiento con omalizumab de los pacientes que reciben ITA, confiere mayor seguridad al tratamiento y agrega eficacia para el control de los síntomas. Queda por determinar si estos efectos positivos persisten si el omalizumab se interrumpe mientras que la ITA se continúa durante 3 a 5 años. Hasta ahora, los estudios fueron de muy corto plazo para abordar esta cuestión tan importante.

1.2. Receptores Toll-Like

Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores inmunes innatos que tienen como función responder a una variedad de agentes patógenos provocando respuestas TH1 y Treg. Las endotoxinas, como LPS, son agonistas de los receptores TLR-4. El TLR9 responde a las secuencias de nucleótidos de CpGs no metilados, que son comunes en el ADN de bacterias. Hay una gran variedad de estrategias para el uso de estos agonistas TLR que intentan mejorar la ITA.

Se han realizado estudios con la adición de los agonistas TLR-4 monofosforilipido Aa extractos modificados y adsorbidos en L-tirosina observándose, tanto en adultos como niños, reducción significativa del Prick-test y del incremento estacional inducido por el polen en los niveles de IgE mientras que se incrementaban los niveles de IgG alérgeno-específica.

Los primeros estudios con secuencias de inmunoestimuladores CpG inhalados (ISS) en las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alérgenos observaron el cambio de perfil a TH1 al estimular la sobreexpresión de IFN-gamma. La unión covalente de una ISS con polen de ambrosía (Amb a1), es capaz de reducir la alérgenicidad y mejorar la inmunogenicidad, al desplazar la respuesta TH2 hacia la

TH1 lo cual clínicamente redujo la sintomatología, sobretodo nasal, de los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento específico.

Estos datos sugieren que los agonistas TLR tanto en combinación con el alérgeno o solos podrían provocar respuestas inmunológicas y clínicas que podrían llevar a esquemas de inmunoterapia novedosos y eficaces en el futuro.

1.3. Alergoideas

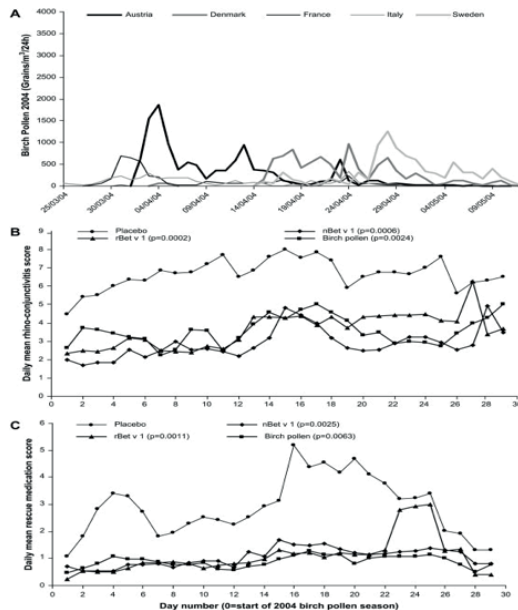
La modificación química de un extracto con glutaraldehído o formaldehído resulta en productos terapéuticos que reducen su alergenicidad (Epitopos linfocitos B) y mantienen su inmunogenicidad (Epitopos linfocitos T) y que son conocidos como Alergoideas. Con este procedimiento se facilita la administración de dosis altas de alérgenos, se evita la respuesta Th2 asociada a la presentación antigénica por Linfocitos B (inducida por la administración de dosis bajas de alérgenos) y se induce una respuesta Th0/Th1 asociada a la presentación antigénica por las células dendríticas y macrófagos. Todo ello conduce a mantener su eficacia pero con una menor frecuencia de reacciones adversas.

1.4. Alérgenos recombinantes

Un alérgeno recombinante es una molécula producida mediante técnicas de ingeniería genética que permiten identificar y posteriormente reproducir determinadas proteínas de un extracto alérgénico. (Figura1) Los alérgenos recombinantes ofrecen una serie de ventajas como son su perfecta caracterización molecular e inmuoquímica, alta purificación y fácil estandarización lo cual resulta en un diagnóstico y tratamiento más precisos.



Desde hace más de diez años se han venido desarrollando ensayos clínicos con diferentes tipos de extractos alérgénicos recombinantes de pólenes, ácaros y venenos de himenópteros. Uno de los estudios mejor diseñados se realizó comparando la eficacia del tratamiento específico de pacientes con rinoconjuntivitis por polen de abedul, utilizando el extracto completo de polen de abedul, las formas natural y recombinante de su alérgeno mayoritario (nBet v1 y rBet v1) y placebo. Durante dos años, 134 pacientes de cinco países europeos (Dinamarca, Italia, Suecia, Austria y Francia) fueron evaluados en términos de eficacia y seguridad del tratamiento que recibieron. Se observaron diferencias significativas en los tres grupos activos de tratamiento frente a placebo en cuanto a puntuación de síntomas de rinoconjuntivitis y necesidades de tratamiento de rescate (Figura 2), y en cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias en el tipo o intensidad de reacciones adversas salvo un mayor número de reacciones locales leves, en el lugar de inyección del extracto con alérgeno recombinante. Estas experiencias previas, sin duda, representan un buen antecedente para la generalización de la ITA basado en la fabricación de extractos con uno o varios alérgenos recombinantes en pacientes sensibilizados a pólenes, ácaros, epitelios, hongos, etc. Los pacientes alérgicos al polen de olivo, podrían beneficiarse claramente de este tipo de tratamientos ya que el amplio conocimiento actual, con más de 12 alérgenos perfectamente caracterizados del extracto completo de *Olea europaea* y el conocimiento de la expresión clínica de la sensibilización a los mismos, permitiría diseñar “vacunas a medida” para estos pacientes.



Otra de las ventajas que ofrece la biología molecular en el tratamiento con ITA es poder crear extractos hipoalergénicos al introducir mutaciones puntuales en el sitio de unión de IgE para así reducir la alergenicidad, y mantener la estructura general del alérgeno. Ole e 1 es el alérgeno mejor estudiado del polen de olivo, se dispone de esta proteína en forma recombinante, así como se conocen las regiones de la molécula que unen IgE (epitopos E). Proteínas homólogas a Ole e 1 se han detectado en otros pólenes relacionados filogenéticamente o no con el del olivo, como los de fresno, lilo, ballico o abedul. Se han detectado diferencias debido a cambios en sus secuencias de aminoácidos, y una proteína del polen de abedul, presenta la particularidad de no ser alérgica. Por lo tanto, cabría esperar que la sustitución de los aminoácidos de un epítipo E en Ole e 1 por los correspondientes de la secuencia de esta proteína del polen de abedul podría constituir una estrategia para obtener un hipoalergeno de Ole e 1, sin alterar significativamente la estructura tridimensional de la molécula. La caracterización inmunológica ha confirmado que el mutante presenta una menor capacidad tanto de unir IgE del suero de pacientes alérgicos al polen de olivo, como de activar basófilos en ensayos in vitro. Sin embargo, mantiene la capacidad de activar células T específicas en un modelo de ratón alérgico. Estos resultados permiten considerar a este mutante como un derivado hipoalergénico de Ole e 1 cuyas propiedades le convierten en un buen candidato para ser utilizado en el diseño de una nueva vacuna para la alergia.

1.5. Péptidos

Otra estrategia novedosa en el manejo de la ITA, consiste en el uso de fragmentos de péptidos que corresponden a epítipos de células T de alérgenos específicos para inducir tolerancia inmunológica y disminuir la alergenicidad. El tamaño pequeño de los péptidos reduce su capacidad para presentar reacción cruzada con IgE alérgeno-específica en mastocitos. Se ha realizado diferentes estudios para tratar a pacientes alérgicos a antígenos de gato (Fel d1) o a veneno de abeja Api m 1 y la fosfolipasa A2 (PLA2) en los que se combinan tanto el número de péptidos utilizados (de 2 a 12) como su tamaño (16-17 aminoácidos de longitud). Se creía que los péptidos más grandes producían reacciones cruzadas con IgE y eran la causa de las reacciones alérgicas inmediatas. Con los péptidos pequeños, las reacciones tardías aún persistieron. Se postula que estas reacciones tardías son dependientes de células T, pero que las modificaciones introducidas evitaban aquellas otras reacciones dependientes de IgE o mastocitos. El tratamiento con péptidos aumentó la IL-10 y la secreción de IFN-gamma, así como la IgG4 alérgeno específica de forma transitoria.

1.6. Otras vías de administración

Otras vías de administración de la ITA se han ensayado, como son la vías sublingual, oral, nasal, bronquial, epicutánea, e intralinfática. La vía sublingual es después de la vía subcutánea la más utilizada, son necesarias mayores cantidades de alérgenos para obtener beneficio clínico y la característica principal de esta vía de administración es la práctica ausencia total de reacciones adversas. La inmunoterapia intranasal e intrabronquial actualmente no se utilizan debido a la aparición de reacciones locales asociadas a su administración.

La administración de ITA directamente en los ganglios linfáticos inguinales en pacientes con rinitis alérgica, o sensibilizados a venenos de himenópteros se ha utilizado siguiendo un esquema con solo 4 dosis de tratamiento siendo tan eficaces clínicamente como la administración vía subcutánea durante 3 años en la mejoría de los síntomas.

En cuanto a la vía epicutánea, en un estudio basado en la administración de ITA con parches epicutáneos se demostró un descenso de síntomas de rinitis en comparación con lo que se observa después del placebo; sin embargo, se observó con frecuencia la aparición de eccema en el lugar del parche para los pacientes que recibieron la terapia activa.

Desde hace tiempo se viene utilizando la vía oral como tratamiento de la alergia a alimentos. A semejanza de lo que se realiza en alergia respiratoria, se ha intentado conseguir la desensibilización o la inducción de tolerancia en alergia a alimentos mediante procedimientos similares a la inmunoterapia con alérgenos inhalados. En los últimos años, la opción que cuenta con más adeptos y que se está generalizando para el tratamiento sobretodo de la alergia a las proteínas de leche de vaca y de huevo, es la inducción de tolerancia oral específica o SOTI de sus siglas en ingles.

El objetivo de la SOTI es alterar la respuesta clínica a los alérgenos alimentarios para que el paciente se vuelva insensible o, preferentemente tolerante, a los alimentos específicos. Las distintas pautas empleadas, parecen sólo temporalmente “desensibilizar” o proteger a los pacientes, que requieren tratamiento continuo para mantener la eficacia. Otras terapias parecen inducir “tolerancia permanente” a los alérgenos alimentarios, donde los síntomas no se repetirán en una nueva exposición, incluso, después de un período largo de abstinencia. En cualquier caso, la inmunoterapia vía oral (SOTI) es con la que mayor experiencia se cuenta y cuyos resultados son realmente esperanzadores para conseguir la ingesta de alimentos, en pacientes alérgicos, sin presentar ningún tipo de reacción adversa. Su utilidad ha sido ampliamente demostrada tanto en estudios observacionales como randomizados.

2. Control del asma en pacientes asmáticos graves alérgicos al polen de olivo con tratamiento anti-IgE (omalizumab)

Las clasificaciones del asma en función de los mecanismos patogénicos predominantes en cada paciente en fenotipos (clínicos, inflamatorios, moleculares) y endotipos (asma alérgica, asma con hipersensibilidad a aspirina, asma eosinofílica de inicio tardío, etc.) o como la expresión conjunta de ambos, agrupándolos en «fenoendotipos», está abriendo paso al diseño de estrategias de tratamiento personalizada en este complejo síndrome respiratorio. Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del asma reducen la inflamación de las vías respiratorias y alivian el broncoespasmo, pero no ofrecen una cura, por lo que los síntomas reaparecen al interrumpir el tratamiento, además, hasta el 50% de los pacientes con asma no están controlados aunque sigan tratamiento adecuado con una combinación de corticosteroide inhalado (CI) más un agonista beta-2 de acción prolongada (LABA) de forma regular. Esto indica que son necesarios tratamientos alternativos que sean eficaces, seguros y selectivos para los fenotipos de asma descritos. Las Guías Nacionales e Internacionales llaman además la atención sobre el abordaje etiológico del tratamiento del asma recogiendo la consideración, según la intensidad de la enfermedad, de la inmunoterapia específica (asma leve-moderado) y/o omalizumab (asma moderado-grave) como las únicas terapias anti-IgE disponibles. De los nuevos tratamientos en desarrollo para el asma, las opciones más prometedoras son las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales frente a dianas selectivas.

Entre las terapias en desarrollo, los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-5 (mepolizumab) e IL-13 (lebrikizumab), son los que tienen más visos de ser utilizados clínicamente. Tal vez el bloqueo de más de una vía de citoquinas (como IL-4 e IL-13 con dupilumab) pueda ofrecer una mayor eficacia del tratamiento, junto con una seguridad aceptable.

2.1.Tratamiento con Anti-IgE: Omalizumab

La inmunoglobulina E (IgE) juega un papel central en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, incluyendo el asma. Por esta razón, las vías inmunológicas mediadas por IgE han representado durante mucho tiempo un objetivo atractivo para los agentes terapéuticos en el asma y otras enfermedades alérgicas.

La mayoría de los pacientes asmáticos tienen títulos elevados de IgE circulante cuando los niveles son ajustados para la edad. Así mismo, la sensibilización alérgica tiene como resultado la formación de IgE específica en respuesta a alérgenos inhalantes comunes, tales como los derivados de los ácaros del polvo, el polen, la caspa de animales u hongos.

La atopía es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de asma. Hasta el 80 por ciento de los pacientes asmáticos en los Estados Unidos y otros países desarrollados son atópicos, con una o más pruebas cutáneas positivas a alérgenos comunes y con concentraciones elevadas de IgE alérgeno-específica en suero. Una pequeña proporción de pacientes asmáticos tienen asma “intrínseca” con pruebas cutáneas negativas y niveles normales de IgE total. Otros pierden su condición atópica con el tiempo, pero no su asma. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden tener la formación local en mucosas de IgE o puede tener IgE dirigida contra alérgenos ambientales actualmente no reconocidas, lo que sugiere que la IgE puede ser anormal en casi todos los pacientes asmáticos.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado (IgG1) que se une a la inmunoglobulina E (IgE) con alta afinidad y se ha desarrollado para el tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas. Omalizumab se une a la IgE libre en el suero, formando trímeros y hexámeros. El fármaco se une a la IgE en el mismo sitio que el receptor de IgE de alta afinidad (Fc- ϵ -RI), por lo que la IgE unida no podrá unirse a su receptor en mastocitos y basófilos. Como resultado, el número de receptores de IgE en la superficie de los mastocitos y basófilos disminuye con el tiempo, se cree que este es un componente crítico del efecto clínico de la droga.

Omalizumab, está aprobado para su uso en pacientes asma alérgico grave que cumplan los siguientes criterios: Seis años de edad o mayores, asma de moderada a grave persistente, inadecuado control con corticoides inhalados y LABA, un nivel de IgE total en suero entre 30 y 1500 UI / ml , que es el intervalo en el que el fármaco se puede unir a suficiente IgE libre para asegurar un efecto terapéutico y sensibilización alérgica demostrada por pruebas cutáneas positivas o en las pruebas in vitro para IgE alérgeno-específica.

Se han estudiado diferentes factores predictivos de respuesta como la tasa de eosinofilia periférica. Recuento previo de eosinófilos circulantes > 300 céls/ml puede predecir una mejor respuesta clínica o la función pulmonar basal que sólo se alteraría en las exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados en dosis altas.

La importancia de los desencadenantes alérgicos en la enfermedad asmática de un paciente también puede ser un factor, aunque la mejor forma de evaluar esto más allá de la historia clínica no se ha determinado. Algún estudio ha encontrado que el mayor beneficio se presentaría en los pacientes sensibles a alérgenos de interior (cucarachas y ácaros del polvo). Al mismo tiempo, también se encontró que omalizumab reduce las exacerbaciones estacionales en otoño y primavera, sin alterar los tipos de cultivos positivos para virus respiratorios habituales. Estos resultados indican que, como era de esperar, omalizumab no previene la infección

viral, aunque puede tener algún efecto indirecto sobre la tendencia del paciente a desarrollar una exacerbación del asma como consecuencia de la infección respiratoria. Alternativamente Omalizumab, puede proporcionar algún beneficio de protección sobre la base de sus efectos sobre los desencadenantes alérgicos estacionales.

2.2. Eficacia de omalizumab en el asma bronquial

La GEMA aconseja en su Escalones 5 y 6 de tratamiento, que en los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoide en combinación con agonista β 2 adrenérgico de acción larga se pueda añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones, incrementando el control global de la enfermedad.

En pacientes con asma de moderada a grave, el tratamiento con omalizumab (en comparación con el placebo) puede disminuir la incidencia de exacerbaciones y resultar en una reducción significativa en la dosis de los glucocorticoides inhalados u orales requeridas para controlar los síntomas.

En una reciente revisión sistemática que incluyó 25 ensayos aleatorios de pacientes con asma moderada o severa que recibían glucocorticoides inhalados y a los que se añadió omalizumab durante un periodo variable de 16 a 60 semanas, se encontró:

- Reducción del riesgo de sufrir una exacerbación en 26-16% durante las semanas de tratamiento
- Reducción del riesgo de hospitalización por asma 3-0,5 por ciento más de 28 a 60 semanas

Además, en los sujetos que recibieron omalizumab fue significativamente más probable que se pudiera retirar los glucocorticoides inhalados por completo en comparación con aquellos que recibieron placebo (40 Vs 21%). Sin embargo, el omalizumab no parece aumentar la probabilidad de que los sujetos pudiesen suspender el tratamiento con corticoides orales.

2.3. Eficacia de omalizumab en las exposiciones agudas a alérgenos. Asma grave por alergia al polen de olivo

La polinización del olivo cursa típicamente de forma explosiva en zonas de Andalucía como la provincia de Jaén, donde es frecuente que durante la primavera, un ascenso de la temperatura durante 48 o 72 horas se siga de concentraciones de polen olivo superiores a los 10.000 granos/m³ y resulte en el comienzo de sintomatología bronquial de características moderadas o incluso graves en hasta el 60% de los

pacientes sensibilizados. Por ello, la Dra. Sáenz de San Pedro y el resto del grupo de Alergólogos del Hospital de Jaén han iniciado una estrategia terapéutica con Omalizumab dirigida a sus pacientes con asma grave persistente por sensibilización al polen de olivo.

En concreto, la pauta consta de dos fases una preestacional (enero a abril) de 16 semanas en las que se asegura el inicio de acción de este fármaco y otra coestacional (mayo y junio), de otras 8 semanas y que abarca el momento de máxima polinización. Los pacientes reciben omalizumab cada dos a cuatro semanas en una dosis que está determinada por el peso corporal y los niveles de IgE en suero (0.016 mg / kg por / ml de IgE por mes).

Con ello, han conseguido una disminución de los síntomas y de las necesidades de tratamiento de rescate, una menor frecuencia de hospitalizaciones y asistencia en urgencias y en definitiva un aumento considerable del nivel de calidad de vida de sus pacientes.

Esta experiencia de tratamiento con Omalizumab en pacientes asmáticos con exposiciones agudas a alérgenos no es única, y ha estado precedida por otras experiencias similares. Así, en un estudio multicéntrico se evaluó el efecto de 16 semanas de tratamiento con omalizumab en 68 pacientes gravemente expuestos a altos niveles de alérgeno, comprobando la eficacia mediante la exposición en Cámara de provocación. Los sujetos eran adultos alérgicos a antígenos de gato con asma moderada y un historial de exacerbaciones inducidas con exposición a los mismos. Fueron asignados al azar a tratamiento con omalizumab o placebo, y exposición en la cámara en la semana 0 y la semana 16. El criterio principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) de la disminución del porcentaje de FEV₁ por hora de exposición. En los pacientes que recibieron omalizumab se demostró una reducción significativamente menor en el VEF₁ en comparación con aquellos que recibieron placebo (15 frente a 27 por ciento). Además de los síntomas pulmonares, los síntomas nasales también fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento, y los pacientes tratados toleraron una mediana de 50 minutos en la cámara, en comparación con 22 minutos en el grupo placebo.

En lo que se refiere a la eficacia de Omalizumab en la Polinosis, un estudio realizado en Rinitis alérgica estacional en pacientes alérgicos al polen de abedul (n=251) y otro en Japón en pacientes sensibles al cedro japonés (n=100), siguiendo una metodología doble ciego, encuentran que comparando con el placebo se aprecia una disminución de la gravedad de los síntomas nasales y oculares, así como de las necesidades de tratamiento antihistamínico y de la proporción de días sin medicamentos. Al aplicar el cuestionario de calidad de vida RQLQ se apreció una disminución significativa de la puntuación.

Se aconseja un mínimo de 12 semanas de tratamiento para determinar la eficacia de la terapia anti-IgE. Un periodo de tres a seis meses es apropiado. Y en cuanto a la duración del tratamiento en pacientes que experimentan un beneficio clínico no se ha determinado. Los pacientes que responden por lo general continúan con el tratamiento varios años.

No parece observarse la reaparición de los síntomas cuando omalizumab se suspende, en estudios realizados tras seis años de tratamiento y observación de tres años más los pacientes referían que su sintomatología había mejorado, o sin cambios en comparación cuando estaban recibiendo activamente el fármaco.

3. Bibliografía

- 1) MASSANARI, M. (2010). «Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma», *J Allergy Clin Immunol* 125, pp.383-389.
- 2) MCCORMACK, P.L. (2006). «Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro) », *Drugs* 66, pp. 931-938.
- 3) HIGGINS, D. (2006). «Modulation of immunogenicity and allergenicity by controlling the number of immunostimulatory oligonucleotides linked to Amb a 1», *J Allergy Clin Immunol* 118, pp.504-510.
- 4) CORRIGAN, C.J. (2005). «Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid», *Allergy* 60, pp. 801-807.
- 5) PAULI, G. (2008). «Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis», *J Allergy Clin Immunol* 122(5), pp.951-960
- 6) MAGUIRE, P. (1999). The safety and efficacy of ALLERVAX CAT in cat allergic patients», *Clin Immunol* 93, pp. 222-231.
- 7) OLDFIELD, W.L. (2002). «Effect of T-cell peptides derived from Fel d 1 on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomized controlled trial», *Lancet* 360, pp. 47-53.
- 8) MULLER, U. (1998). «Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp.747-754.
- 9) SENTI, G. (2008). «Intralympathic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial», *Proc Natl Acad Sci USA* 105, pp.17908-12.
- 10) SENTI, G. (2009). «Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 124, pp. 997-1002.

- 11) ALONSO-LEBRERO, E. (2007). «Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE», en A. Peláez Hernández, I. Dávila González (eds.), *Tratado de Alergología*, Ergon, Madrid 2007, pp. 831-855.
- 12) GARCÍA RODRÍGUEZ, R. (2011). «Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety», *Clin Exp Allergy* 41, pp.1289.
- 13) KHORIATY, E. (2013). «Oral immunotherapy for food allergy: towards a new horizon», *Allergy Asthma Immunol Res* 5(1), pp. 3-15.
- 14) HUMBERT, M. (2005). «Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE», *Allergy* 60(3), pp.309-316.
- 15) OLIVER, J.M. (2010). «Reduced Fc epsilon RI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy», *Int Arch Allergy Immunol* 151, pp.275.
- 16) HOLTGATE, S.T. (2004). «Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma», *Clin Exp Allergy* 34, pp.632.
- 17) LANIER, B. (2009). «Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma», *J Allergy Clin Immunol* 124, pp.1210.
- 18) NORMANSELL, R. (2014). «Omalizumab for asthma in adults and children», *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD003559.
- 19) CORREN, J. (2011). «Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp.398.
- 20) FÉXIL, R. (2002). «Omalizumab. A review of the New Treatment of Allergic Asthma and Seasonal Allergic Rhinitis», *Allergol et Immunopathol* 30(2), pp. 94-99.
- 21) KALINER, M. (2004). «Omalizumab and the Treatment of Allergic Rhinitis», *Current Allergy and Asthma Reports* 4, pp. 237-244.
- 22) OKUBO, K. (2006). «Omalizumab is Effective and Safe in the Treatment of Japanese Cedar Pollen-induced Seasonal Allergic Rhinitis», *Allergology International* 55, pp. 379-386.



Bloque VII

El manejo del asma por olivo en situaciones especiales



CAPÍTULO XV

Peculiaridades del asma por sensibilización al polen de olivo en la edad pediátrica

Alfonso J. Miranda Páez

Facultativo Especialista de Área.
Servicio Alergología Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

1. Introducción

Como se sabe el asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, con una prevalencia global estimada de alrededor del 10% en España según el estudio ISAAC.

En la edad preescolar las infecciones víricas son causantes habituales de las crisis de sibilancias (que a veces son crisis de asma, a veces no), los niños de entre 6-10 años en su inmensa mayoría, el asma es de causa alérgica (casi en el 90% de los casos), fundamentalmente ácaros, y pólenes.

La exposición a aeroalérgenos es factor de riesgo principal, para el desarrollo de asma en los niños, inicialmente se demostró con ácaros del polvo doméstico, con pólenes es igual. En Andalucía dentro de los pólenes, el Olivo es el más relevante, y más aun en las provincias del interior. En un estudio realizado en Australia en una cohorte de 620 niños, una exposición acumulada a niveles altos de pólenes, de más de 6 meses está altamente asociado con sensibilización a los mismos, que si persiste unos meses más, se relaciona con riesgo elevado de desarrollar asma.

Así mismo en niños con eczema también la posibilidad de años después desarrollar rinitis y asma aumenta.

2. Diagnóstico

En los niños, el diagnóstico de asma en sí a veces es complicado, puesto que no “todo lo que pita es asma”. Fernando Martínez en un estudio llevado a cabo en Tucson-Arizona durante más de 20 años, clasificó a los niños con sibilancias en tres grupos o si queremos fenotipos: lactantes con sibilancias transitorias, niños con sibilancias sin atopia, y niños con sibilancias y atopia, grupo este que los constituyen los niños que van a desarrollar asma de inicio en la infancia; en los dos grupos anteriores muchas de las veces los episodios de sibilancias se deben a infecciones por Virus Sincitial Respiratorio, que a veces son recurrentes durante años.

Además de una buena anamnesis, una exploración funcional respiratoria es fundamental. En niños de más 5-6 años una espirometría mediante maniobra de Capacidad Vital Forzada, es perfectamente realizable, y en muchas ocasiones un simple test broncodilatador nos puede confirmar definitivamente el diagnóstico.

El diagnóstico etiológico, es fácil, unos test cutáneo-prick- en condiciones óptimas, con los aeroalérgenos relevantes de la zona geográfica (pólenes de olivo, gramíneas, ácaros y epitelios). Una determinación de IgE específica-CAP en muchos casos nos aclara dudas aparecidas en los test cutáneos.

3. Tratamiento

El asma en los niños debe ser tratada correcta y precozmente, porque hoy día se sabe que las crisis ocasionan remodelado de la vía aérea en sentido, de aumentar el depósito de fibra colágeno e hipertrofiar la musculatura lisa bronquial, consiguiendo progresivo grado de irreversibilidad en la obstrucción de las vías aéreas. Como consecuencia de esto en multitud de asmáticos adultos que refieren haber tenido asma de niños, con muchas exacerbaciones, se aprecian curvas de Flujo/volumen con morfología altamente obstructiva, y obstrucción de vías aéreas finas irreversible.

3.1. Tratamiento de la crisis

La primera línea en el tratamiento de una crisis de asma en los niños, es la inhalación de broncodilatadores beta-estimulantes en especial de acción corta, ya sea en aerosoles o en dispositivos MDI, siempre mejor con campana espaciadora. En casos de crisis algo más intensas, la adición de corticosteroides vía oral o parenteral es de gran ayuda, y en algunos casos en los que sospechemos un agravamiento posterior, un ciclo corto de 1-2 mgr por kilo de peso y día, de Prednisona, de 4-5 días de duración es la mejor opción.

En crisis de mayor gravedad, la administración subcutánea de adrenalina (0,1 ml) es la medida a adoptar.

3.2. Tratamiento de mantenimiento:

Para el tratamiento de mantención, los corticoides inhalados (CSI), son de demostrada eficacia. Está claro que el uso de esta medicación en la infancia puede retrasar el crecimiento, incluso hay estudios recientes que demuestran que adultos asmáticos de en la infancia fueron tratados con CSI, presentan una talla algo inferior a la que les correspondería. En niños tratados con más de 400 mcg de Budesonida por metro cuadrado de superficie corporal, el metabolismo del hueso está afectado produciéndose menor cantidad de osteocalcina, y depósito de procolágeno.

Dosis altas de CSI además está demostrado que suprimen eje hipotálamo-hipofisis y disminuyen el cortisol plasmático. Son dosis así consideradas Budesonida > 800 mcg, Beclometasona > 800 mcg, o Fluticasona > 400 mcg.

En general con dosis bajas de estos CSI (Fluticasona 100-200 mcg, Budesonida o beclometasona 100-400 mcg) se maneja bastante bien la enfermedad, y los riesgos son mínimos.

En niños de menos de 2 años, los antileucotrienos, como el Montelukast, son eficaces y seguros, prácticamente sin efectos adversos acompañantes; en edades más avanzadas también son útiles, aunque su eficacia nunca es comparable a la de los CSI incluso a dosis muy bajas. En niños con asma persistente la utilización de broncodilatadores betaestimulantes de larga duración (Salmeterol, Formoterol) en combinación con CSI a dosis bajas (beclometasona, budesonida dosis de 80-160 mgr, fluticasona 100 mcg) están indicados en todas las guías. Como ya he dicho los CSI en la infancia mejoran claramente la enfermedad, pero cesado el tratamiento, la situación clínica vuelve a su estado anterior.

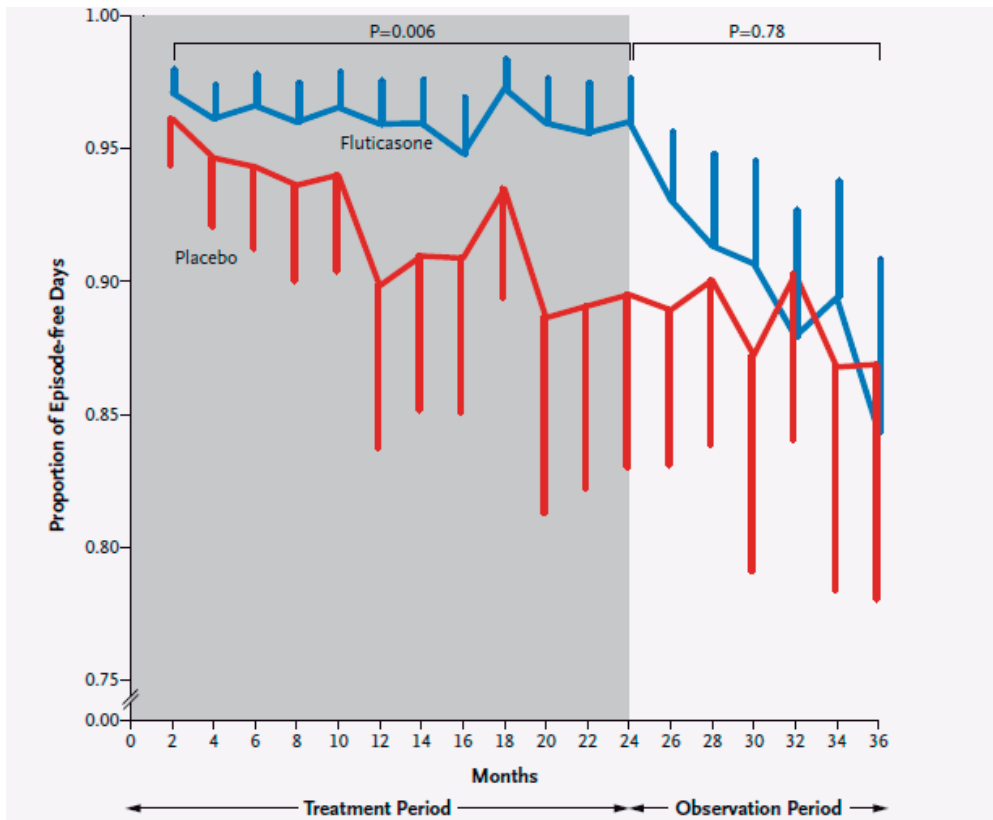


Figura 1-durante el tratamiento con fluticasona la tasa de días libres de asma fue muy superior al placebo ($p=0.006$), pero cesado el tratamiento no ($p=0.78$).

Los CSI en el asma son medicamentos excelentes, mejorando todos los aspectos de la enfermedad, pero no curan nada.

Por otra parte su cese ha de ser escalonado, puesto que una causa frecuente de exacerbaciones del asma tanto en niños como en adultos es la suspensión brusca del tratamiento CSI.

3.3. Inmunoterapia

Desde 1995, el metaanálisis sobre estudios de inmunoterapia (IMT) en asma, llevado a cabo por The Cochrane Library, viene demostrando cada vez con mayor solvencia que la IMT con aeroalergenos, mejora los síntomas asmáticos, y el consumo de medicación antiasmática, y reduce la hiperreactividad, incluso en esta última revisión se llega a decir que el efecto terapéutico de la IMT es comparable al de los CSI. Por otra parte no olvidemos la HPRB inespecífica en niños asmáticos alérgicos al polen de olivo, tras la época polínica, esto en verano, puede quedar con la HPRB inespecífica exacerbada durante meses, en los que mínimos estímulos podrían desencadenar crisis.

La contraindicación al menos transitoria de la IMT en niños es la gravedad del asma con unas Pruebas Funcionales Respiratorias deterioradas, y que dejará de serlo cuando estas mejoren con tratamiento farmacológico. Hay estudios en cantidad que demuestran la eficacia de la vía sublingual (IMTSL), con escasa tasa de reacciones adversas, constituyendo el primer inconveniente, el óptimo cumplimiento del tratamiento, sobretodo en niños de menos de 6-7 años. En la actualidad los alergoides (extractos modificados polimerizados con glutaraldehído o con formaldehído), consiguen muy buenos niveles de estimulación de epitopes de células T, con casi nula opción de combinación con la IgE alérgeno específica con lo que el riesgo de reacciones sistémicas es mínimo.

El único tratamiento capaz de modificar el curso evolutivo de la enfermedad alérgica en este caso el asma, es la IMT con alérgenos (OMS 1998). En un área geográfica de muy alto nivel de exposición al polen de olivo, en niños asmáticos por esta sensibilización, el deterioro de la función respiratoria será progresivo, sin se toman medidas como esta.

3.4. Omalizumab

El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que se emplea en el tratamiento del asma persistente grave alérgico. Se administra por vía subcutánea a partir de los 6 años. El tratamiento con omalizumab redujo significativamente la necesidad de corticosteroides orales cuando se utilizó en niños con edades entre 6 y 11 años, disminuyeron las exacerbaciones. Asimismo, los niños que tomaron este fármaco tuvieron hasta un 46% menos de absentismo escolar.

4. Bibliografía recomendada:

- 1) SPORIK, R. (1990). «Exposure to house dust allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood», N Engl J Med 323, pp. 502-7.
- 2) TAUSSIG, LM. (2003). «Tucson Children's Respiratory study: 1980 to present», J Allergy Clin Immunol 111, pp. 661-75.
- 3) ERBAS, B. (2012). «Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hay fever», Clin Exp Allergy 43, pp. 337-343
- 4) GARDE, J., MORAL, L. (2005). «Asma en la infancia», En Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM. Asma Volume II, pp. 87-106.
- 5) HOPPER, J. (2012). «Does eczema in infancy cause hayfever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data», J Allergy Clin Immunol 130, pp.117-22.
- 6) ABRAMSON, MJ., PUY, R. , WEINER, J. (2010). «Injection immunotherapy for asthma (Cohrane review)», The Cochrane Collaboration, issue 8.
- 7) BRITISH THORACIC SOCIETY SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK. (2008). «British Guideline on the Management of Asthma», Thorax 63, Suppl 4.
- 8) EXECUTIVE COMMITTEE GEMA 2009. . (2010). «GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma)», J Investig Allergol Clin Immunol 20, Suppl 1, pp.1-59.
- 9) GILBERT, T. (2006). «Long term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma», N engl J med 354, pp.1985-97.
- 10) RANK, M. (2013). «The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials», J Allergy Clin Immunol 31, pp. 724-9.
- 11) BUSE, W. (2011). «Randomized trial of Omalizumab (Anti-IgE) for asthma in inner-city children», N Engl J Med 364, pp. 1005-15.

CAPÍTULO 16

¿Cómo manejamos el asma en la mujer embarazada?

Alfonso J. Miranda Páez

Facultativo Especialista de Área.
Servicio Alergología Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

1. Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y serias que pueden afectar a la mujer en edad fértil; según estudios puede afectar entre el 3,7 y 8,4% de todos los embarazos, y es probablemente el proceso que más frecuente ocasiona problemas médicos durante la misma.

Genera complicaciones en el 4% de los embarazos, siguiendo la regla general de que en los 2/3 de los casos la paciente asmática o sigue igual ,o incluso mejora del asma, pero en un tercio de los casos, empeora con el embarazo.

2. Interacciones entre asma y embarazo

El asma materna sobre todo si es grave o mal controlada, se asocia, es un riesgo importante para el embarazo habiéndose descrito en diversos estudios, complicaciones graves como preeclampsia,disminución de crecimiento fetal intrauterino, neonatos de bajo peso ,prematuridad, malformaciones congénitas, incluso muerte perinatal, con mayor frecuencia que en gestantes sin asma. Una baja función pulmonar materna predice un retraso en el crecimiento fetal uterino.

Hay una fuerte asociación de todos estos riesgos, con el pobre control del asma durante este periodo. En este sentido estudios recientes demuestran que las exacerbaciones del asma durante el primer trimestre aumentan considerablemente el riesgo de malformaciones congénitas.

Por otra parte como se ha comentado antes el embarazo puede afectar el curso de la enfermedad asmática, en el sentido de empeorar, o mejorarla, o en otros casos permanecer inalterada. Obviamente en la paciente asmática por alergia al polen de olivo, en los meses de gestación coincidentes con la polinización de este polen (de abril a junio) cabe esperar un empeoramiento del asma, que dependerá de los niveles de exposición .

En consecuencia mantener un adecuado control de la enfermedad es fundamental tanto para el estado de salud de la madre como del feto.

3. Diagnóstico

Normalmente el diagnóstico de asma suele ser anterior a la gestación, sin embargo a veces aparecen los síntomas asmáticos en ausencia de una previa historia clínica de asma, por lo que estudios diagnósticos siempre son necesarios.

El problema diagnóstico más común que podemos encontrar es las disnea del embarazo, pero no se suele acompañar de tos, sibilancias torácicas, opresión de tórax, ni desde luego obstrucción al flujo aéreo.

La tos puede aparecer por goteo nasal posterior, o reflujo gastroesofágico, y puede inducirnos a un falso diagnóstico de asma.

Unas pruebas funcionales respiratorias, demostrando una disminución de FEV1, o de la relación FEV1/FVC con un test broncodilatador, nos confirma el diagnóstico de asma en el embarazo. Un test de hiperreactividad bronquial con metacolina, para confirmar este trastorno fisiopatológico está contraindicado en el embarazo, por carencia de estudios de seguridad de esta prueba en embarazadas.

Si en la paciente asmática en gestación, no ha sido realizado previamente un estudio alergológico, habría que hacerlo, más fácilmente por determinación de IgE específica para una batería de aeroalérgenos relevantes, que en el caso que nos ocupa debiera incluir pólenes de olivo, gramíneas, parietaria, ácaros del polvo, alternaria, y epitelios de perro y gato; la realización de test cutáneos siempre ha estado sometida a controversia por la posibilidad de reacciones sistémicas al testar alérgenos potentes, pero realmente hay una total ausencia de datos concretos al respecto, además con los extractos disponibles en la actualidad, perfectamente estandarizados, este supuesto no pasa de ser más que una precaución excesiva.

La espirometría (maniobra de Capacidad vital Forzada) es el método mejor de evaluar la función pulmonar, si bien una medición de Pico de Flujo no es una mala alternativa. En ambos métodos no hay cambios importantes en la paciente asmática entre estar o no embarazada.

4. Tratamiento del asma por alergia al polen de olivo en el embarazo

La paciente con asma por sensibilización al polen de olivo y en estado de gestación, durante la época de polinización de este polen debe procurar evitar en lo posible la exposición al mismo. Como sabemos los períodos de polinización de cada variedad de olivo, no son coincidentes en términos absolutos, aunque prácticamente entre primeros de abril y primeros de julio, están comprendidas todas. También sabemos

que en las hora de mayor insolación, las cantidades de polen son mayores. Manejando todos estos datos podemos ayudar a concretar una estrategia de prevención lo más acertada posible. El uso de mascarilla antialérgicas es una medida útil.

4.1. Medicación antiasmática y embarazo

En primer lugar hay que hacer algunas consideraciones generales sobre la medicación antiasmática y el embarazo. A este respecto la FDA (*Food and Drugs Administration*) establece 5 categorías, valorando la potencialidad de los fármacos para inducir teratogenicidad en animales y humanos:

- A) Los estudios en animales no demostraron teratogenicidad, y en embarazadas en estudios bien controlados tampoco, en consecuencia el beneficio del uso del fármaco, supera los riesgos.
- B) Con estudios negativos en animales, no hay estudios hechos en embarazados, o bien hubo teratogenicidad demostrada en animales, pero los estudios hechos en embarazadas fueron negativos, en ambos casos el beneficio de usar el fármaco puede superar los riesgos.
- C) Los estudios en animales o son positivos, o no se han hecho, y embarazadas no se han hecho, el beneficio de su uso puede superar los riesgos.
- D) Con estudios positivos o negativos en animales, hubo estudios o casos comunicados positivos en embarazadas, y el beneficio del fármaco puede superar los riesgos
- E) Con estudios positivos o negativos en animales, hubo estudios o casos comunicados de teratogenicidad, pero se considera que el uso del fármaco no supera los riesgos, y en consecuencia está contraindicado su uso.

La mayoría de la medicación antiasmática es de uso seguro durante la gestación, perteneciendo en su mayoría a las categorías B, o C.

Además de los medicamentos antiasmáticos reseñados, son utilizables con seguridad, Teofilinas, Cromonas, Broncodilatadores anticolinérgicos (Bromuro de Ipatropio). Recientemente también se considera seguro el Montelukast.

Como resumen de este apartado recordar que los medicamentos antiasmáticos de uso más extendido, y que se pueden emplear en embarazadas (de clasificación B ó C de la FDA) son estos:

- Broncodilatadores Estimulantes- β_2 adrenérgicos: Salbutamol (C), Terbutalina(B), Salmeterol(C), Formoterol(C), Adrenalina (no clasificado, teratogenicidad en algún caso en animales, y puede inhibir el parto)

- Corticoesteroides: Budesonida (B), Beclometasona(C), Fluticasona(C), Mometasona (C).
- Otros medicamentos: Montelukast (B), Teofilina(C), Ipratropio(C), Cromoglicato (no clasificado, pero usado sin problemas)), Nedocromil (B).

4.2. Manejo terapéutico de la Asmática Embarazada

En la Tabla 1 podemos apreciar distintas variables para evaluar el control del asma en la paciente embarazada.

*Tabla-1. Manejo del Control del Asma en la mujer embarazada
Datos del NAEPP(National Asthma Education and Prevention Program)*

	Bien controlada	No bien controlada	Pobre control
Frecuencia de síntomas	< 2 días/semana	>2 días /semana	diarios
Frecuencia de síntomas nocturnos	<2 veces/mes	1-2/semana	>4/semana
Interferencia actividad normal	ninguna	alguna	mucha
Uso de SABA	< 2 días /semana	>2 días /semana	varias veces diarias
FEV1 o PF %	>80	60-80	<60
Exacerbaciones que requieren uso CS sistémicos	0-1 en los últimos 12 meses	≥ 2 en los últimos 12 meses	≥ 2 en los últimos 12 meses

La medicación más segura para controlar la sintomatología asmática en la embarazada a largo plazo son los CSI y los Broncodilatadores B2 de larga acción (LABA), y como medicación de rescate los B2 de corta acción (SABA).

El uso de LABA se considera más eficaz que Teofilinas, o Montelukast, más aun si se añaden CSI, siendo extrapolables los resultados en embarazadas a asmáticas no gestantes. Hay muchos estudios que demuestran que ni B2 ni CSI aumentan los riesgos perinatales de prematuridad, bajo peso del neonato, preeclampsia o malformaciones fetales.

Por su extendido uso, Beclometasona salbutamol y Budesonida se consideran muy seguros. En un estudio que compara el riesgo de mortalidad perinatal en una cohorte de 4140 asmáticas embarazadas tratadas hasta 250 mcg CSI, y 1140 con

más de 250 mcg, con otra cohorte de 7724 no expuestas a CSI, la diferencia fue no significativa.

El uso de corticosteroides orales en embarazadas asmáticas si se ha asociado a aumento de riesgos de preeclampsia, prematuridad, y bajo peso en neonato.

*Tabla 2. Escalones de terapia antiastmática durante el embarazo
(National Asthma Education and Prevention Program)*

	Medicación de Control preferida	Medicación de Control alternativa
1	Nada	
2	CSI baja dosis	Montelukast, Cromoglicato
3	CSI dosis media	Baja dosis CSI+LABA
4	CSI dosis media + LABA	Teofilina o Montelukast
5	Altas dosis CSI + LABA	Dosis media CSI + Montelukast o Teofilina
6	Altas dosis CSI + LABA + prednisona oral	- -

Como protocolo de tratamiento farmacológico en una crisis asmática de una paciente gestante se puede sugerir los siguientes pasos:

1. Oxigenoterapia gafas nasales y β -adrenérgico en aerosol (salbutamol, terbutalina), hasta 3 dosis en la primera hora, añadiendo si fuese necesario Bromuro de Ipatropio.
2. Metil-prednisolona 1 mgr/kilo de peso vía I.V., cada 6 horas.
3. Considerar Aminofilina en perfusión (6 mgr/ kilo de peso como dosis inicial en los primero 20-30 minutos , para seguir con una perfusión de 0,5 mgr/kilo/ hora
4. Valorar Salbutamol o Terbutalina subcutáneas (1/2 o 1 ampolla), o si la gravedad lo requiere en perfusion I.V. (salbutamol 1 ampolla diluida en 250 c.c. Fisiológico en una o dos horas, monitorizando la frecuencia cardiaca, para seguir con mantención de una ampolla cada 4 horas en perfusión)

5. Bibliografía recomendada

- 1) SCHATZ, M. (2009). «Asthma and allergy diseases during pregnancy, En NF Adkinson Jr., B Bochner F, W Busse, S Holgate, R Lemanske Jr, F E Simons (editores). *Middleton's Allergy Principles and Practice, 7th Edition*. Mosby Elsevier, pp. 951-969.
- 2) KWON, R. (2006). «The epidemiology of asthma during pregnancy. Prevalence, diagnosis and symptoms», *Immunol Allergy Clin N Am* 26, pp. 29-62.
- 3) National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group, National Heart, Lung and Blood Institute. NAEPP expert panel report. (2005). «Managing asthma during pregnancy: recomendations for pharmacologic treatment- 2004 Update», *J Allergy Clin Immunol* 115, pp. 34-46.
- 4) BLAIS, L. (2008). «Astma exacerbations during the first trimester of pregnancy, and the risk of congenital malformations among asthmatics women», *J Allergy Clin Immunol* 121, pp. 1379-84.
- 5) BAKHIREVA, L. (2005). «Asthma medication use in pregnancy and fetal growth, *J Allergy Clin immunol* 116, pp. 503-9.
- 6) SCHATZ, M. (2004). «The relationship of asthma medication use to perinatal outcome», *J Allergy Clin Immunol* 13, pp.1040-1045.
- 7) SCHATZ, M. (2009). «Asthma in pregnancy», *N Engl J Med* 360, pp.1862-1869.



CAPÍTULO 17

Ejercicio físico y asma

Alfonso J. Miranda Páez

Facultativo Especialista de Área.

Servicio Alergología Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

1. Introducción

El Asma Inducida por ejercicio (AIE), o Broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) son términos utilizados para definir el estrechamiento experimentado de forma aguda en las vías aéreas, *por personas con hiperreactividad bronquial, desencadenado o como consecuencia de una actividad física intensa*. Su diagnóstico se realiza cuando se demuestra una disminución del Flujo Espiratorio en un segundo (FEV1) de un 15-20 %, o incluso del Pico de Flujo (PF). Prácticamente en la mayoría de los asmáticos pueden ocurrir crisis desencadenadas por ejercicio.

En realidad en este tipo de paciente el ejercicio desencadena broncoespasmo en un momento concreto y no siempre, por lo que en general es más preferido usar el término de BIE que el de AIE, aunque en el amplio sentido de la palabra ambos son correctos.

Así como el paciente con asma desencadenada por sensibilización al polen de olivo, la exposición al citado polen constituye un estímulo inmunológico, para desencadenar crisis, el ejercicio es un estímulo físico, y en los meses de polinización, dependiendo de cada variedad de oleacea, entre final de marzo y principios de julio, el paciente se puede ver expuesto a la suma de ambos estímulos desencadenantes de crisis.

2. Prevalencia

La mayoría de los pacientes diagnosticados de asma, padecen en algún momento BIE, considerándose a tal respecto una prevalencia de alrededor del 90%. En los meses de primavera, los pacientes asmáticos polínicos por polen de olivo, padecen más BIE que en el resto del año, incluso en una muy buena proporción, solo experimentan este problema en los meses de polinización (en el caso del olivo parte de abril, mayo junio, y algunos años y en el caso de algunas variedades, hasta parte de julio).

En los atletas es frecuente la presencia de BIE, así los recientes JJOO de Londres alrededor del 20% de atletas lo padecían, datos que no son diferentes de los recogidos en anteriores Olimpiadas. Aun así en BIE es un problema infradiagnosticado en los deportistas con asma, así en un estudio reciente llevado a cabo en Inglaterra en un grupo de futbolistas asmáticos estudiados, el 88% refirió BIE en alguna ocasión, pero solo la mitad fue estudiada mediante realización de un test BCD, o de Hiperreactividad bronquial.

En algún estudio se compara que la prevalencia de Atopia y BIE en jóvenes atletas y en no atletas y es más o menos la misma en ambos grupos controles no deportistas (34,5% versus 31,6 %, sin diferencia estadísticamente significativa).

3. Mecanismos fisiopatológicos

La causa más probablemente implicada en el BIE es la pérdida de calor y humedad generada en las vías aéreas durante el gran esfuerzo, al inspirar y espirar grandes volúmenes de aire, además a una alta velocidad, esto genera un aumento de la osmolaridad celular; esto se ve corroborado por varios hechos como son varios test de provocación de HPRB, como son la inhalación de aire seco frío, la hiperventilación isocapnica, o la inhalación de suero Hipertónico.

Esto determina liberación de mediadores por parte de los mastocitos, en especial Histamina, Leucotrienos (LTC₄ y LTD₄) sin causar inflamación eosinofílica, como demuestra el hecho de no detectarse aumento de eosinófilos en el lavado bronquioalveolar realizado por test de provocación con ejercicio.

Hay evidencias de que el BIE está relacionado con una Hiperactividad Bronquial transitoria ocasionada o exacerbada durante el ejercicio.

4. Diagnóstico

Inicialmente la sospecha clínica de BIE, viene dada por un anamnesis detallada donde el paciente asmático nos refleje que además de disnea normal del ejercicio, empiece a presentar tos, y/o sibilancias torácicas, sobre todo si esto ocurre haciendo deporte al aire libre durante abril, mayo o junio.

Un método fácil para constatar esto es dar al paciente un medidor de Pico de Flujo (PF meter), aconsejando una determinación al inicio del ejercicio y otra en el momento de aparecer los síntomas, considerándose un descenso superior al 15-20%, significativo.

En laboratorio de Pruebas Funcionales, haciendo test de esfuerzo en cinta de carrera o bicicleta ergonómica, haciendo determinaciones de FEV₁, cada 5, 10, 15, 30, 60 minutos, llegándose al diagnóstico si este cae un 15% en comparación con el basal.

Simplemente con hiperventilación isocapnica en deportista con asma, se consigue caída del FEV₁, mientras que en asmáticos no (Figura 1)

Figura 1. Se observa caída del FEV₁ significativa en los deportistas asmáticos (redondeles rellenos) en comparación con los no asmáticos (redondeles vacíos). Asley y cols, Allergy 2012.

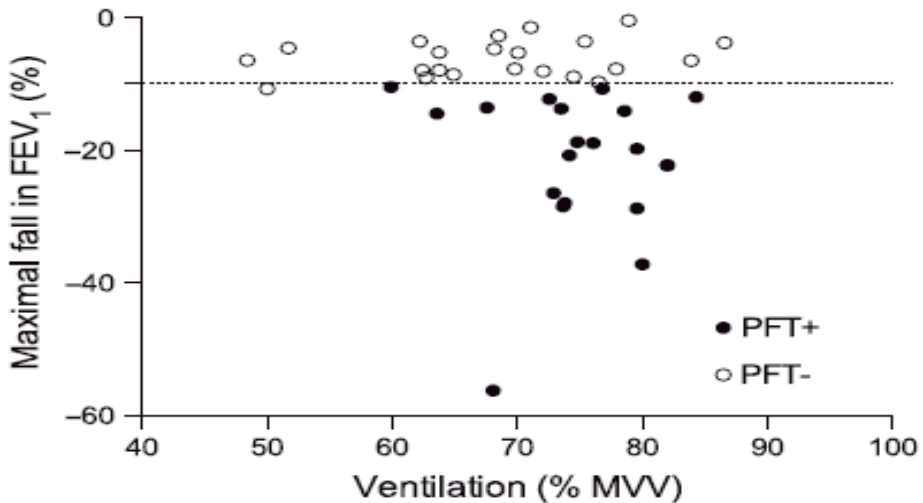


Figura 1. Se observa caída del FEV₁ significativa en los deportistas asmáticos (redondeles rellenos) en comparación con los no asmáticos (redondeles vacíos). Asley y cols, Allergy 2012.

5. Tratamiento

En primer lugar, en pacientes alérgicos al polen de olivo, con asma y BIE, tras varios años de tratamiento inmunoterapico con polen de olivo, en la mayoría de los casos, el asma tiende a desaparecer, y en consecuencia las crisis de BIE, también.

La siguiente medida a recomendar es, no hacer deportes al aire libre en zonas de alto riesgo de inhalación de polen; si se está en ciudad costera, recomendar hacer el ejercicio próximo al mar. En ciudades como Jaén, Córdoba, Sevilla, sin costa y altas cuentas de polen de olivo, casi usar mascarilla antialérgica, además de otras medidas que veremos.

Medicamentos: El uso de Beta-2 agonistas inhalado previo al ejercicio, es la medicación más ampliamente recomendada a los atletas, para prevenir el BIE, en especial los de larga duración (LABA); teniendo en cuenta que el abuso de B2-agonista de corta (SABA) duración está asociado a taquifilaxia, y que en casos en los que el BIE es severo.

La inhalación diaria de corticosteroides inhalado (CSI) incluso a dosis bajas, ha demostrado mejorar bastante, por tanto, podríamos considerar el uso de combinaciones (LABA/CSI).

En caso leves Salbutamol 200 mcg o Terbutalina 500 mcg inhalados 15 minutos antes son eficaces en la mayoría de los casos, aunque su corta duración de acción es un inconveniente, que no lo tienen los LABA (5 o 9 mcg Formoterol, 50 mcg de Salmeterol).

Las cromonas (Cromoglicato Disodico o Nedocromil) han sido siempre considerados medicamentos *útiles* para prevenir el BIE

6. Bibliografía recomendada

- 1) MCFADDEN, E JR. (2009). «Approach to the patient with Exercise-Induced Airway Narrowing», In: Adkinson NF Jr., Bochner BS, Busse W, Holgate S, Lemanske R Jr, Simons E, *Middleton's Allergy Principles and Practice, 7th Edition*, Mosby, pp.1385-1393.
- 2) ANSLEY, L. (2012). «Misdiagnosis of exercise-induced bronchoconstriction in professional soccer players», *Allergy* 67, pp. 300-395.
- 3) O'SULLIVAN, S. (1998). «Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction», *Eur Respir J* 12, pp.345-350.
- 4) GAUVREAU, G. (2000). «Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation on airways hyperresponsiveness in subjects with asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp.1302-07.
- 5) VENTURA, M. (2009). «Sensitization, asthma and allergic disease in young soccer players», *Allergy* 64, pp. 556-9.
- 6) PRICE, O. (2013). «Airway dysfunction in elite athletes-an occupational lung disease? », *Allergy* 68 pp. 1343-52.
- 7) VIDAL, C. (2005). «Asma en situaciones especiales: ejercicio, embarazo y reflujo gastroesofagico», En Quirce S, Carrillo T, Olaguibel JM. *Asma Volume II*. pp.107-120.



Bloque VIII

Manejo de las exacerbaciones en el paciente asmático con alergia al polen de olivo



CAPÍTULO 18

Papel en la prevención de las exacerbaciones de los planes de acción contra el asma

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

El objetivo principal del tratamiento del asma, es lograr el control de la enfermedad y mantenerlo, además de reducir el riesgo de presentar exacerbaciones de asma (1, 2, 3)

Las exacerbaciones asmáticas pueden ocurrir en cualquier paciente asmático independientemente de la severidad de su asma o de su grado de control, aunque son más frecuentes en el asma persistente moderada a severa y mal controlada. En el paciente alérgico al polen del olivo por lo general se desarrollan tras la exposición al alérgeno, durante la época típica de polinización, aunque también pueden ser iniciadas por una infección del tracto respiratorio superior (por lo general por rinovirus humano).

El control del asma refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento y la implicación del paciente en el cumplimiento del mismo, de tal forma que a mayor incumplimiento más riesgo de presentar una exacerbación.

Los corticosteroides inhalados (ICSS) tomados de forma regular son muy eficaces en la reducción del riesgo de exacerbaciones de asma, y la combinación de corticosteroides inhalados y β 2 -agonistas inhalados de acción prolongada reduce aún más el riesgo. Otras terapias que han demostrado reducir las exacerbaciones graves de asma son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos o el omalizumab (anti-IgE), fármaco que ha demostrado eficacia en el control de pacientes con asma alérgica de difícil control.

La adherencia al tratamiento por parte de los pacientes con asma mejora con la implantación de un adecuado programa de educativo, que proporcione al paciente los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar su autocuidado y el cumplimiento terapéutico. Una de las habilidades básicas que debe aprender el paciente con asma, es la de saber realizar los cambios necesarios en tratamiento habitual ante un deterioro de su asma, que evite una posible crisis de asma.

Los programas educativos, enseñan al paciente a monitorizar su función pulmonar y proveen un plan de acción escrito e individualizado. Los planes de acción han mostrado que disminuyen los ingresos hospitalarios y las muertes por asma. Así, en adultos el riesgo de ingreso hospitalario se reduce en más de 40% y el de asistencia en urgencias en más de un 20% (4); observándose un patrón similar también en niños (5).

2. Elaboración de un plan de acción en el tratamiento del asma

Un plan de acción en el tratamiento del asma es un conjunto de instrucciones escritas e individualizadas para cada paciente, basado en el reconocimiento de los síntomas percibidos por el paciente, en las mediciones del FEM, o en ambos.

El plan de acción debe ser hecho a medida de cada paciente teniendo en cuenta la gravedad de su asma y el tratamiento habitual prescrito para alcanzar el control, debiendo participar en su elaboración tanto el médico como el paciente. Si bien todos los pacientes deberían poseer un plan de acción, estos planes son particularmente útiles en pacientes con asma de moderada a severa, asma muy variable, historia de frecuentes visitas a urgencias o en pacientes que tienen una mala percepción de sus empeoramientos.

El principal objetivo de un plan de acción en el autocontrol del asma es la detección temprana del agravamiento del asma y la rápida instauración de acciones para su rápida remisión.

Todo paciente con asma debe aprender a reconocer cuáles son los síntomas del asma: tos, sibilancias, disnea, opresión torácica, y a reconocer de forma precoz una crisis asmática, ya que cuanto más precozmente se trate una reagudización mejor será el pronóstico de la misma y probablemente, de la enfermedad en general.

El médico y/o educador deberán enseñar a monitorizar la situación del paciente a través de dos instrumentos básicos, como son el diario de síntomas y la medición del FEM. De esta manera se consiguen, por parte del médico, una valoración más adecuada de la gravedad del asma y de la respuesta al tratamiento y, por parte del paciente, una identificación precoz de una posible reagudización de la enfermedad con la consiguiente reducción de las visitas a los servicios de urgencias y de los ingresos hospitalarios. Estos sistemas de control permiten además una mayor participación del paciente, logrando con ello una mejor adherencia terapéutica.

En el autodiario de síntomas (Figura 1), el paciente y/o sus padres en el caso de los niños, registrarán todos los datos posibles: los síntomas, incluyendo los despertares nocturnos atribuibles al asma, asistencia a urgencias, días de absentismo escolar, tolerancia al ejercicio físico, uso de medicación de rescate y el motivo, etc.

Figura 1. Hoja registro diario de síntomas

DOCUMENTO DE DIARIO DE SINTOMAS

NOMBRE DEL PACIENTE

FECHA

MES:																																
SINTOMAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Nasales																																
Oculares																																
Tos	Día																															
	Noche																															
Pitos																																
Fatiga ahogo	Día																															
	Noche																															
Médico	Centro de salud																															
	urgencias																															
Falta al colegio/trabajo																																
MEDICAMENTOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	

- 0 = No síntomas
- 1 = Síntomas leves, no limitan su actividad diaria
- 2 = Síntomas moderados
- 3 = Síntomas intensos o graves

Obviamente, si una persona está sufriendo un ataque severo de asma y no puede respirar no habrá ningún problema en darse cuenta que un ataque de asma está ocurriendo. Sin embargo, hay una parte importante de enfermos con mala percepción o que no le dan importancia a los síntomas en las exacerbaciones agudas de asma. En esta situación es cuando la medida del FEM mediante dispositivo de peak flow, es un instrumento valioso en el manejo del asma, que permite al paciente relacionar sus síntomas con una medida objetiva. Para interpretar correctamente los valores es preciso tener en cuenta dos factores: la variabilidad circadiana (valores más bajos por la mañana) y la variabilidad individual que está en relación con la edad, talla y sexo del paciente. Si bien inicialmente podremos considerar los valores teóricos para su comparación, se aconseja usar como valor de referencia el mejor valor personal en su mejor situación clínica. Es necesario enseñar la técnica del medidor de flujo máximo espiratorio (Tabla 1) de forma práctica y no sólo con impresos o verbalmente. También es aconsejable entregar a la familia instrucciones escritas,

con indicaciones de cómo cumplimentar el diario (Figura 2), cómo interpretar los valores y cómo actuar según los mismos una vez conocido su mejor valor personal.

- Tabla 1. Normas de uso del medidor de flujo máximo espiratorio.**
1. Poner el indicador a cero.
 2. Ponerse de pie o sentado con la espalda recta.
 3. Sostener el medidor horizontal al suelo sin obstruir la salida del aire.
 4. Colóquese en la boca la boquilla del medidor cerrando los labios alrededor.
 5. Sopla con fuerza y lo más a prisa que pueda. Retire el medidor de su boca.
 6. El marcador se habrá movido en la escala, recuerde el número y ponga el marcador nuevamente a cero.
 7. Repita la prueba dos veces más y anote el número más alto de los tres en su diario o gráfica.

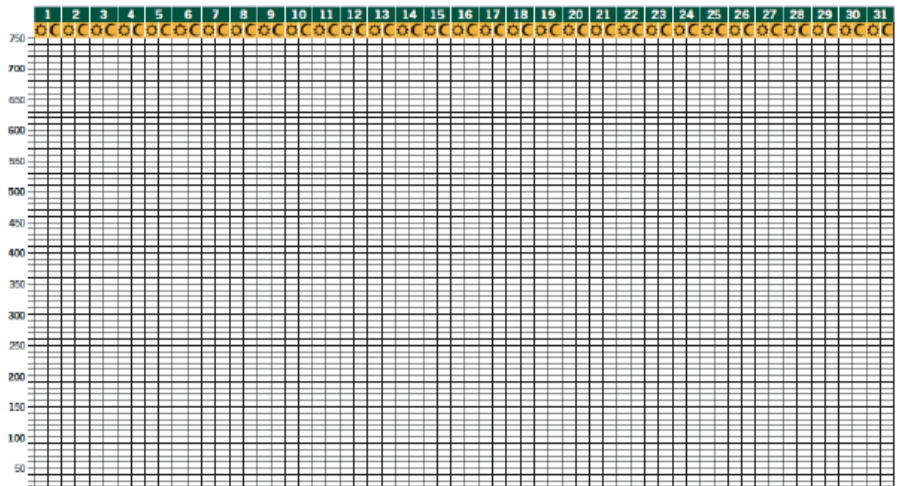
Figura 2. Hoja de registro de FEM

DOCUMENTO DE DIARIO DE REGISTRO DE FEM

NOMBRE DEL PACIENTE

FECHA

Mejor valor 80% 60%



En general, se considera que un ataque de asma es severo cuando el volumen máximo espiratorio es la mitad o menos de su valor normal o cuando le falta el aliento al hacer un esfuerzo ligero (tal como caminar en forma moderada o vestirse).

Tabla 2. Medidas de control ambiental (ABRIL A JUNIO), para pacientes con alergia a polen de olivo

Mantener las ventanas del dormitorio cerradas (ventilar durante un corto periodo de tiempo, 10 minutos por la mañana).
Evitar salir al campo y parques.
Cuando se viaja en coche, viajar con las ventanillas cerradas; evitando desplazamientos en moto o bicicleta.
Emplear filtros de polen en el aire acondicionado de las viviendas y los vehículos si es posible.
Consejos de desalergenización en el domicilio: utilizar aspirador y limpiar el polvo con bayeta húmeda. dormir con las ventanas cerradas.
Humedecer el ambiente de la habitación, antes de acostarse, mediante pulverización de agua.
Utilizar gafas de sol en el exterior y mascarillas para evitar el contacto con las mucosas de la boca, nariz y ojos.
Extremar la higiene de manos y cara, limpiando con agua fresca nariz y ojos frecuentemente
Las concentraciones de polen en el aire aumentan en días con tormentas primaverales de alto contenido eléctrico y fuertes vientos, en los que el polen se reflota.
Informarse de los niveles de polinización del olivo, para extremar las medidas ambientales.

Si se acepta que la mejor terapia es la prevención, las medidas de control ambiental (Tabla 2) constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento del paciente con asma por sensibilización a olivo. También resulta útil conocer por parte del paciente una serie de recomendaciones generales para evitar posibles factores que pueden desencadenar a agravar el asma del paciente:

- A) Realizar el ejercicio físico que se tolere. Evitar la realización de ejercicio cuando la temperatura ambiental sea muy baja, o si tiene una infección respiratoria. Un periodo de precalentamiento antes del ejercicio puede disminuir los síntomas tras el ejercicio. En caso necesario, prevendrá los síntomas de asma de esfuerzo con el uso de un beta 2 agonista inhalado antes del ejercicio.
- B) En el caso de infección respiratoria, iniciar precozmente el tratamiento programado por su médico o reflejado en el plan de acción por escrito.
- C) Evitación de compuestos químicos, humos y olores irritantes capaces de descompensar el asma.

- D) Evitación de cambios bruscos de temperatura.
- E) Recomendación de la vacunación antigripal.
- F) Consejo antitabaco: Se recomendará el abandono del hábito tabáquico así como evitar la exposición pasiva al humo del tabaco. Intervención mínima antitabáquica y derivación a consulta de deshabituación tabaquica si procede.
- G) Evitar algunos fármacos y aditivos:
 - Beta-bloqueantes (incluida la presentación tópica oftálmica para el tratamiento del glaucoma).
 - AINEs en pacientes con intolerancia a este tipo de fármacos.
 - IECAs en el caso de producir tos.
 - Aditivos, especialmente sulfitos añadidos a algunas bebidas alcohólicas o conservas.

3. Contenidos de plan de acción en el tratamiento del asma

Ya desde la primera visita se debe proporcionar al paciente y a su familia el plan de acción por escrito (figura 3), que tendrá dos partes bien diferenciadas. La primera incluirá el tratamiento de mantenimiento habitual en situación clínica estable, tanto en lo que se refiere a la toma diaria de la medicación como a la toma de medicación preventiva en el caso del ejercicio. La segunda parte describirá las medidas de actuación en caso de agravamiento del asma, y debe constar de cuatro apartados bien definidos:

- A) Cuando debe incrementar el paciente su tratamiento evaluando el grado de control de su asma.

En la valoración del grado de control del asma se utilizan los síntomas de agravamiento del asma, como los despertares nocturnos o el incremento en la disnea de esfuerzo, las necesidades de tomar broncodilatador más de dos veces al día, y el descenso de la medición del PEF en caso de utilizarlo (su uso para evaluar el grado de deterioro no es superior a un plan de acción basado solo en la evaluación de los síntomas)
- B) Los planes de acción deben indicar cuándo hay que aumentar el tratamiento, así como cuánto debe durar este incremento, valorando diariamente la mejoría.

Figura 3: Propuesta de los contenidos de un plan de acción escrito para el control del asma (GINA, 2006)

PLAN DE ACCIÓN POR ESCRITO

Nombre del paciente:

Fecha:

Mi mejor valor de FEM es:.....

Tratamiento habitual en asma controlada

- 1.Tomar diariamente:
- 2.Antes del ejercicio tome:

Cuando debe incrementar su tratamiento

Valoración del grado de control de su asma:

¿Tiene más de dos veces al día síntomas de asma?	NO	SI
¿Su actividad o ejercicio físico se encuentra limitado por el asma?	NO	SI
¿Le despierta el asma por la noche?	NO	SI
¿Necesita tomar su broncodilatador más de dos veces al día?	NO	SI
¿Si utiliza su medidor de flujo (FEM), los valores son inferiores a?	NO	SI

Si ha respondido “Sí” en tres o más de la preguntas su asma no se encuentra bien controlada y es necesario aumentar su tratamiento habitual.

Cómo se incrementa el tratamiento:

Aumente su tratamiento de la manera siguiente y valore su mejora diariamente:
 Mantenga este tratamiento durante _____ días (especifique el número).

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), acudir al médico.
(líneas de instrucciones complementarias).

Emergencia. Pérdida grave del control de su asma:

- Si tiene intensos ataques de ahogo y sólo puede hablar con frases cortas o si tiene que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejora, debe seguir estos pasos:
- 1) Inhale de 2 a 4 pulsaciones de (broncodilatador de rescate)
 - 2) Tome mg (glucocorticoide oral).
 - 3) Acuda a su médico o un servicio de urgencias o llame al 112.
 - 4) Continúe usando su(broncodilatador de rescate) hasta que consiga la ayuda médica.

En los pacientes adultos con una exacerbación asmática con asma leve y dosis bajas de corticoides inhalados podrían beneficiarse de un aumento en la dosis de los mismos durante una exacerbación, iniciando una pauta de corticoides orales si no se consigue el control de la misma o esta empeora. En el caso de los niños con asma, no está demostrado que el doblar la dosis de corticoides inhalados mejore el control de su enfermedad.

En todos los pacientes que sufran una exacerbación asmática y este tomado dosis moderadas o altas de corticoides inhalados, se recomienda iniciar una pauta de corticoides por vía oral.

- C) Cuando debe pedir ayuda médica u hospitalaria.
La petición de ayuda al médico o al Hospital tiene que quedar bien establecida anotando los teléfonos de contacto.
En este apartado se deben especificar aquellas instrucciones complementarias que el paciente debe poner en marcha, en caso de no mejorar en un número determinado de días.
- D) Descripción de los síntomas de alerta y las medidas que deben ponerse en marcha en caso de emergencia, con pérdida severa del control del asma.
Se consideraran de síntomas de alerta a la presencia de intensos ataques de ahogo o que el paciente sólo pueda hablar con frases cortas, por otra parte se considerará como un signo de gravedad y mal control de la exacerbación, el que el paciente tenga que utilizar su broncodilatador de rescate o alivio cada 4 horas y no mejore.
A continuación se indicará como debe actuar el paciente una vez identificada la emergencia (medicación prescrita como los broncodilatadores de rescate y los corticoides por vía oral, y forma de solicitar ayuda médica).

Este plan debe ser revisado conjuntamente (paciente-familia-médico) en la propia consulta, al tiempo que se comprueba que las instrucciones dadas se han comprendido perfectamente y que el paciente y/o su familia son capaces de utilizar correctamente las técnicas enseñadas. Mediante el autocontrol el paciente tomará decisiones autónomas basadas en la información y educación progresivas.

4. Bibliografía

- 1) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166.

- 3) Global Initiative for Asthma (GINA 2011). [http //www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- 4) GIBSON, P.G. et al (2002), «Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma», *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD001117.
- 5) GUEVARA, J.P. et al (2003), «Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis», *BMJ* 326, pp.1308-1309.



CAPÍTULO 19

Manejo de las exacerbaciones en el paciente asmático adulto con alergia al polen de olivo

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La crisis o exacerbación asmática se define como aquella situación caracterizada por un incremento de alguno o varios de los síntomas característicos de asma, acompañados de una disminución del FEM y que precisa intensificar el tratamiento y reevaluar al paciente.

Estas crisis pueden ser de instauración lenta (en días o semanas), que constituyen más del 80% de las que recurren a Servicios de Urgencias, o de instauración rápida (3-6 horas) en las que el mecanismo fisiopatológico es el broncoespasmo y que suelen ser más graves inicialmente, aunque con una respuesta al tratamiento mejor y más rápida (Nivel de evidencia C). (1,2)

La crisis de asma en el paciente alérgico al polen del olivo, suelen producirse tras exposición a niveles elevados de polen durante su periodo de polinización habitual (Abril a Junio) y suelen estar relacionadas con un mal control del asma por tratamiento inadecuado o incumplimiento del mismo por mala técnica inhalatoria y/o poca adhesión o abandono. Estos pacientes también suelen presentar crisis secundarias a infecciones de las vías respiratorias altas que frecuentemente se producen fuera de la época de primavera. Por otra parte, también podemos observar crisis en el asmático por sensibilización al polen de olivo, desencadenadas por ejercicio, fármacos (AINE o β -bloqueantes), alimentos (aditivos y conservantes) o estrés emocional.

Nunca se debe subestimar la gravedad de un ataque. La mayoría de las muertes por asma se asocian a un fracaso en el reconocimiento de la severidad de los ataques.

Antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la gravedad de la crisis en función de los signos y síntomas y del FEM que alcance el paciente (Tabla 1), y se debe descartar, ante todo, que no existan factores predisponentes de asma de riesgo vital para el paciente (Tabla 2)

Tabla 1. Evaluación de la gravedad de la crisis asmática
(Fuente: GEMA 2009, GINA 2011, PAI asma)

	LEVE	MODERADA	GRAVE	*ARV
Disnea	Al andar Puede estar tumbado	Sentado Al hablar	En reposo Al hablar	
Habla	Párrafos	Frases entrecortadas	Palabras	
Frecuencia respiratoria (x')	Aumentada	Aumentada	> 30 rpm	
Frecuencia cardiaca (x')	< 100 lpm	100-120 lpm	> 120 lpm	Bradicardia
Uso de musculatura accesoria	Ausente	Suele aparecer	Habitual	Movimiento paradójico toracoabdominal
Auscultación	Sibilancias espiratorias	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes	Sibilancias inspiratorias y espiratorias abundantes y fuertes, o hipofonesis importante	Silencio auscultatorio
Nivel de consciencia	Normal o algo agitado	Suele estar agitado	Algo disminuido o muy agitado	Disminuido, confuso, obnubilado
Pulso paradójico	Ausente <10 mm Hg	10-25 mm Hg	> 25 mm Hg	Ausencia (fatiga muscular)
FEV1 o PEF	> 70%	50-70%	33-50%	< 33%
SaO2 (%)	> 95%	92-95%	< 92%	
PaO2 mmHg	Normal	80-60	< 60	
PaCO2 mmHg	< 40	< 40	> 40	
Uso de β2 agonistas	Incrementado pero con respuesta	Incrementado pero con respuesta	Incrementado o abusivo pero sin respuesta	Abusivo sin respuesta

Tabla 2

Tabla 2. Factores predisponentes de asma de riesgo vital
Modificado de GEMA 2009 y Proceso Asistencial Integrado: Asma

- **Historia previa de ingresos en UCI o intubación/ventilación mecánica**
- **Signos o síntomas de asma de riesgo vital (riesgo de parada respiratoria inminente)**
- **Hospitalizaciones por asma al menos una vez el último año o 3 o más consultas en Servicios de Urgencias por crisis ese año**
- **Tratamiento continuado con corticosteroides orales actual o reciente**
- **Abuso de β 2 adrenérgicos de acción corta (>2 cartuchos de salbutamol/mes)**
- **Historia psiquiátrica, alcoholismo, abuso de sedantes y/o problema social que dificulten la adhesión al tratamiento**
- **Comorbilidad cardiovascular**
- **Instauración brusca de la crisis**
- **Ausencia de un plan terapéutico adecuado, no cumplidores del mismo o pacientes sin control periódico de la enfermedad**

2. Evaluación de la gravedad

La evaluación de la gravedad de las crisis asmáticas y su clasificación, se basa en criterios tanto clínicos como funcionales (Tabla 1), realizándose en dos etapas:

a) Inicial (o estática).

La valoración inicial debe encaminarse a confirmar el origen asmático de la crisis, establecer la gravedad e identificar a los pacientes de alto riesgo de asma letal (Tabla 2). La anamnesis detallada nos dará información sobre el posible desencadenante de la crisis, la duración de la misma y el tratamiento previo realizado por el paciente, y la exploración física nos permitirá identificar los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital.

El siguiente paso en la valoración es la medición objetiva del grado de obstrucción y las alteraciones del intercambio gaseoso mediante la determinación del PEF o del FEV1 y la pulsioximetría. Aunque otros aspectos de la crisis recogidos en la exploración y la anamnesis inicial son importantes (Tabla 1), sólo los criterios

objetivos (determinación del PEF o del FEV1) han mostrado un valor pronóstico significativo (grado de evidencia B). Por otra parte se debe descartar la existencia de hipoxemia, a través de la medición de la saturación del oxígeno mediante pulsioximetría. En caso de no conseguir una saturación mayor del 90%, a pesar de la oxigenoterapia, es necesario realizar una gasometría arterial.

La realización de otras pruebas complementarias como radiografía de tórax o el ECG, solo estaría indicada ante la sospecha de complicaciones como neumotórax, infección de vías respiratorias bajas o bien cuando no se ha alcanzado una respuesta al tratamiento adecuado.

b) Posterior a la respuesta al tratamiento (o dinámica):

En esta fase debemos comparar los cambios clínicos obtenidos y el grado de obstrucción al flujo aéreo respecto a los valores iniciales. Se considera que la respuesta al tratamiento es adecuada cuando el FEV1 o el PEF son superiores al 45% del valor predicho y el PEF aumenta un mínimo de 50 l/min a los 30 minutos de iniciado el tratamiento (1).

En función de los resultados obtenidos tras el tratamiento debe valorar la necesidad de realizar otras exploraciones complementarias.

3. Tratamiento

3.1. Consideraciones generales

La instauración precoz del tratamiento es fundamental en el manejo de las crisis asmáticas.

El objetivo inmediato del tratamiento es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia si existiese; con posterioridad ya se establece un plan terapéutico para prevenir nuevas crisis.

Los pilares básicos del tratamiento de las crisis asmáticas son:

A) β 2-adrenérgicos de corta duración.

Los β 2-adrenérgicos inhalados de corta duración a altas dosis constituyen el tratamiento de elección de las crisis de asma. (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). Se administran a altas dosis, de forma repetida a intervalos regulares, valorando la respuesta al tratamiento.

En caso de no existir hipoxemia, puede emplearse inhalador presurizado con cámara espaciadora, recomendándose 12 pulsaciones (4 cada 10 minutos) de salbutamol (o terbutalina) (Nivel de evidencia A) (1).

La nebulización tiene la misma eficacia en las crisis moderadas-graves (nivel de evidencia A), administrándose a dosis de 2,5-5 mg de salbutamol (de 0,5 a 1 cc de la solución para nebulizar) ó 10 mg de terbutalina en 3 cc de suero fisiológico con oxígeno a 6-9 lpm, hasta 3 veces en la primera hora, si se emplea la nebulización intermitente (2).

En casos de crisis severas o con mala respuesta al tratamiento inicial, se puede utilizar la nebulización continua, a un ritmo de 10 mg/h de salbutamol (Nivel de evidencia A) (1,2).

La administración parenteral (subcutánea o intravenosa) de salbutamol, sólo está indicada en pacientes ventilados o que no responden al tratamiento inhalado, ya que conlleva un mayor riesgo de efectos secundarios (Nivel de evidencia C) (1).

B) Oxigenoterapia.

Indicada para controlar la hipoxemia en las crisis graves y en las de riesgo vital. Se emplea cuando la SaO₂ basal es <92% (< 95% en mujeres embarazadas o con patología cardiaca), con el fin de mantener una SaO₂ entre 95-98% (Nivel de evidencia C) (2).

Se administra mediante mascarillas tipo Venturi a fracciones inspiratorias de oxígeno (FI_{O2}) elevadas (0,4-0,6).

Generalmente la administración de oxígeno al 28-35% es suficiente, debiéndose evitar concentraciones elevadas por el riesgo de desencadenar una insuficiencia respiratoria hipercápnica, especialmente en aquellos pacientes con una mayor obstrucción (Nivel de evidencia C) (1). Por ello, cuando se desconozca la SaO₂ basal, la oxigenoterapia no debe ser superior al 35% (2).

En crisis de asma severa, que cursen con hipoxemia, se administra la terapia broncodilatadora con oxígeno mediante nebulizadores (Nivel de evidencia A).

C) Corticoides sistémicos.

El tratamiento con corticoides sistémicos de las crisis asmáticas ha demostrado que disminuye las recaídas, los reingresos hospitalarios y el uso de β 2-adrenérgicos.

Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, ya que aceleran la resolución de las exacerbaciones. Están indicados principalmente si:

- no revierte la obstrucción de las vías aéreas con agonistas β 2 adrenérgicos de acción rápida inhalados
- el paciente ya estaba en tratamiento con glucocorticoides orales
- el paciente ya ha tratado la crisis con otras opciones farmacológicas sin éxito
- antecedentes de crisis previas que han precisado glucocorticoides orales

Aunque se recomienda una administración precoz en el tratamiento de las crisis moderadas o graves o sin respuesta al tratamiento inicial, hay que tener en cuenta que su acción no se inicia hasta transcurridos al menos 60-90 minutos.

La vía de administración oral es preferible a la intravenosa, ya que la eficacia es la misma (Nivel de evidencia A). No se recomienda la vía intramuscular, ya que es más errática (2).

Se recomienda utilizar pautas cortas a dosis de 30-60 mg/día de prednisona oral o su equivalente, durante 7-14 días, no requiriéndose una pauta de descenso progresivo. En las crisis graves se debe valorar la administración inicial por vía intravenosa de hidrocortisona (100-200 mg) o metilprednisolona (40-80 mg).

D) Otros fármacos

Los glucocorticoides inhalados también se pueden administrar junto con broncodilatadores, de forma repetida, en intervalos no superiores a 30 minutos y durante los primeros 90 minutos, ya que producen un incremento precoz (1-2 horas) de la función pulmonar (Nivel de evidencia A) (1). Si bien su empleo por vía inhalada es complementario, no sustituyendo a la utilización por vía sistémica, que es la de elección (2).

En pacientes con crisis moderada o grave, la administración de formoterol (β_2 de acción larga e inicio rápido) en dispositivo de polvo seco, tiene una acción equivalente a salbutamol (Nivel de evidencia B) (1).

En caso de que la utilización de salbutamol no proporcione una respuesta satisfactoria, se puede añadir **bromuro de ipratropio**, ya que esta asociación proporciona un incremento de la broncodilatación (Nivel de evidencia A). Se puede emplear tanto nebulizado como en cartucho presurizado con cámara de inhalación; las dosis correspondientes son 0,5 mg en cada nebulización o 4-8 pulsaciones, cada 20-30 minutos (1,2). El bromuro de ipratropio no se ha demostrado eficaz en el asma estable o crisis leves; y en las crisis moderadas o graves es menos eficaz que los β_2 - adrenérgicos de acción corta como monoterapia(2).

La nebulización de salbutamol en una solución isotónica de **sulfato de magnesio** no produce beneficios adicionales excepto en el subgrupo de pacientes con FEV1 inferior al 30%. En pacientes con obstrucción muy grave (FEV1 inferior al 20%) y mala respuesta al tratamiento, se puede utilizar sulfato de magnesio intravenoso y en dosis única de 1-2 mg durante 20 minutos (Nivel de evidencia B) (1,2).

La **aminofilina intravenosa** no ha demostrado mayor efecto broncodilatador que la terapia inhalada y presenta mayor número de efectos secundarios, por lo que no está indicada generalmente en las crisis asmáticas (Nivel de evidencia A).

La **adrenalina**, únicamente está indicada en el caso de que la crisis asmática este englobada en un cuadro de anafilaxia.

Respecto al tratamiento con **heliox o antagonistas de los receptores de leucotrienos**, no hay datos que respalden su empleo en las crisis asmáticas moderadas-graves (1).

D) **Ventilación mecánica**

Ante insuficiencia respiratoria refractaria o indicadores de exacerbación grave a pesar del tratamiento, se valorará la ventilación mecánica no invasiva o remisión del paciente a la UCI para intubación y ventilación mecánica (Nivel de evidencia D). Con el modo de ventilación mediante hipercapnia permisiva se han observado mejores resultados que con las modalidades habituales de ventilación (Nivel de evidencia C) (1).

3.2. Tratamiento en función del nivel asistencial y la gravedad de la crisis

El abordaje terapéutico de la crisis de asma, la forma de proceder, los fármacos recomendados y las dosis a emplear, está en relación con el grado de gravedad de la crisis asmática (figura 1, tabla 3) y con el nivel asistencial donde esté siendo atendido el paciente.

Tabla 3. Fármacos y dosis de los fármacos empleados comúnmente en el tratamiento de la crisis asmática (Fuente: Proceso Asistencial Integrado: Asma, modificado de GEMA 2009) Abreviaturas: IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; ev: vía endovenosa;

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas β2 adrenérgicos inhalados	Salbutamol Terbutalina Formoterol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-8 pulsaciones (100 µg/pulsación) c/10- 15 min (IP + cámara) ▪ 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) ▪ 10-15 mg/h (NEB continua) ▪ 24-36 µg (Turbuhaler)
Agonistas β2 adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 µg iv en 20 min seguido por 0,1-0,2 µg/kg/min
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-8 pulsaciones (18 µg/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) ▪ 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20-40 mg c/12 h (vo) ▪ 100-200 mg c/6 h (ev)
Glucocorticoides inhalados	Fluticasona Budesonida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pulsaciones (250 µg/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara) ▪ 800 µg c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 g a pasar en 20 min (ev)
Sulfato de magnesio inhalado		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 145-384 mg en solución isotónica (NEB)

3.2.1 Atención en el domicilio del paciente

El tratamiento de las crisis no graves podría iniciarse en el domicilio del paciente, siempre que se haya realizado una correcta educación sanitaria y el paciente disponga de un plan escrito de actuación ante las crisis.

El tratamiento de la crisis leve en el domicilio se llevará a cabo con un Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta administrado mediante inhalador presurizado (IP), acudiendo a un centro sanitario en caso de no mejorar. Se utiliza salbutamol (o terbutalina) a dosis de 200 a 400 μg con cámara de inhalación (de 2 a 4 pulsaciones) cada 20 minutos durante la primera hora. Si la respuesta es satisfactoria, se continúa con salbutamol a dosis de 2 inhalaciones cada 3-4 horas hasta la remisión de la crisis (1-3)

Si en las primeras 2 horas el paciente permanece asintomático, con un PEF mayor al 70% del teórico o del mejor valor personal, no se suele precisar más tratamiento.

Excepto en crisis muy leves, los corticoides sistémicos deben administrarse siempre, ya que aceleran la resolución de las exacerbaciones. Se administra prednisona vía oral, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día (o su equivalente de otros corticosteroides), durante 5 a 10 días (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). No es necesaria la disminución progresiva de la dosis. La finalidad es conseguir una mejoría más rápida, evitando posibles recaídas (1-3)

3.2.2. Atención en consultas extrahospitalarias

Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en los centros de Atención Primaria, siguiendo las pautas de tratamiento recomendadas en la figura 1, no precisando ser derivadas al hospital si responden satisfactoriamente.

En caso de antecedentes de crisis de alto riesgo, crisis graves y de riesgo vital, inicio o deterioro rápidos, mala evolución a pesar del tratamiento, sospecha de complicaciones o imposibilidad de seguimiento correcto de la crisis, hay que plantear el traslado a Servicio de Urgencias hospitalario, iniciando el tratamiento correspondiente a una crisis grave con β_2 -adreérgicos de corta duración y bromuro de ipratropio por vía inhalada, cuatro pulsaciones consecutivas cada 10 min y tres veces, o en nebulización (2,5-5 mg de salbutamol y 0,5 mg de bromuro de ipratropio). Se administrarán también corticoides sistémicos (40-60 mg de metilprednisolona o 200 mg i.v. de hidrocortisona) y oxigenoterapia a altos flujos. Para el traslado se debe valorar la utilización de una ambulancia medicalizada (UCI móvil) y la administración de oxigenoterapia a altos flujos durante el mismo, si fuera necesario se deben administrar dosis adicionales de β_2 -adrenérgicos inhalados hasta la llegada al hospital

3.2.3. Atención en el servicio de urgencias hospitalarias

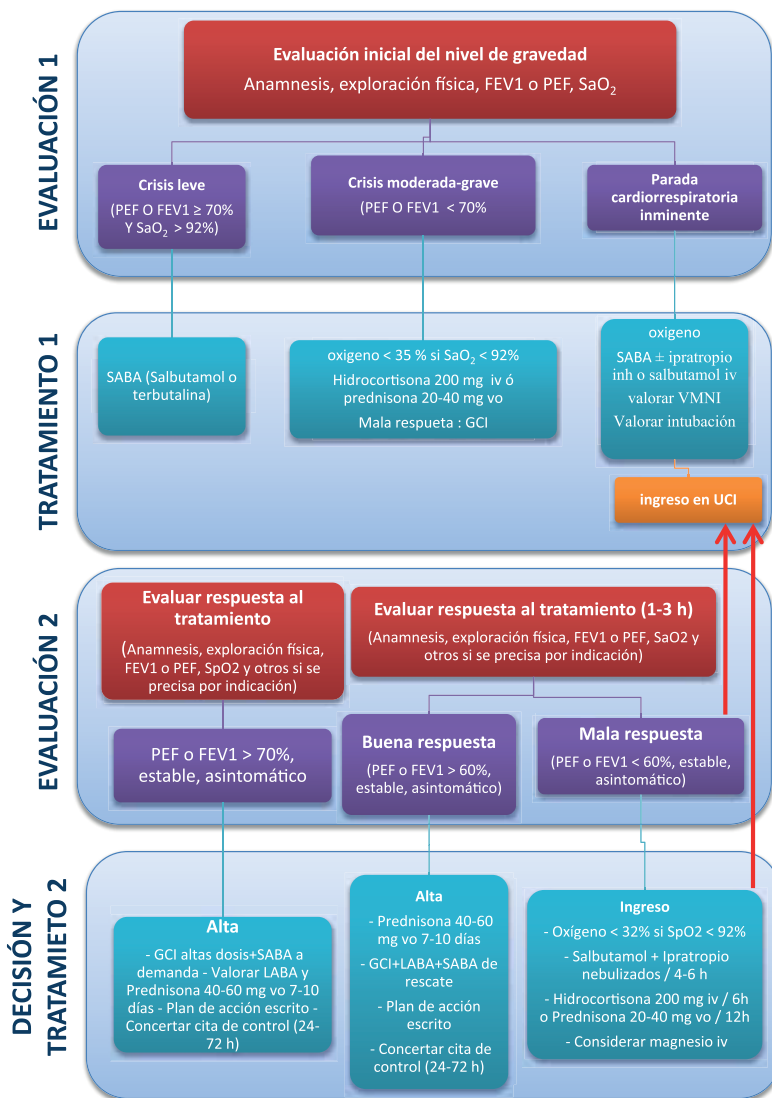
Las crisis asmáticas moderadas-graves se deben atender en Servicio de Urgencias. La respuesta inicial al tratamiento, tanto clínica como funcional, predice mejor la necesidad de ingreso que la gravedad de la crisis al inicio (2).

En primer lugar, deben examinarse los síntomas y los signos que indiquen extrema gravedad o riesgo vital y que obliguen a contactar con las unidades de cuidados intensivos ante la posibilidad de intubación y ventilación mecánica. El siguiente paso en la valoración es la medición objetiva del grado de obstrucción y las alteraciones del intercambio gaseoso mediante la determinación del PEF o del FEV1 y la pulsioximetría.

En función de la gravedad de la crisis iniciaremos el tratamiento más adecuado (figura 1).

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática del adulto.
 Abreviaturas: FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SaO2: saturación de oxihemoglobina; SABA: β_2 adrenérgicos de acción corta; LABA: β_2 adrenérgicos de acción larga; GCI: glucocorticoides inhalados; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma



En las Crisis leves, se administraran Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta administrado mediante inhalador presurizado (4 inhalaciones de salbutamol o terbutalina con cámara de inhalación cada 20 minutos hasta en tres ocasiones) o nebulizado a dosis de 2,5-5 mg de salbutamol (de 0,5 a 1 cc de la solución para nebulizar) ó 10 mg de terbutalina en 3 cc de suero fisiológico con oxígeno a 6-9 lpm durante la primera hora. A los 30- 60 min del tratamiento se valorará de nuevo el PEF: si se mantiene estable y no existen alteraciones clínicas, el paciente puede ser dado de alta.

En las Crisis graves-moderadas, administraremos:

- 1) Oxígeno en concentraciones inspiratorias altas (40-60%), controlando que la SatO₂ sea siempre > 92%. La utilización de flujos altos permite nebulizar fármacos inhalados.
- 2) Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria. La pauta recomendada es de tres dosis consecutivas de salbutamol (2,5 mg) cada 30 min en función de la respuesta o, en casos graves, la nebulización continua a un ritmo de 10 mg/h.
- 3) La utilización de bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) en la fase inicial de las crisis asmáticas en pacientes con pobre respuesta inicial a los agonistas β_2 adrenérgicos puede conseguir un aumento del grado de broncodilatación (evidencia A).
- 4) Administración temprana de esteroides (100-200 mg de hidrocortisona o 40-60 mg de metilprednisolona), ya que disminuye la mortalidad, los índices de admisión y las recaídas a corto plazo. La nebulización de corticoides durante la crisis puede ser una alternativa (evidencia B).
- 5) La falta de respuesta clínica y funcional obliga a añadir otros broncodilatadores como el Sulfato de magnesio, en dosis única de 1,2-2 g durante 20 min, o la aminofilina (5 mg/kg durante 20 min).

Los pacientes que no necesiten de ingreso hospitalario, deben permanecer por lo menos 60 minutos en una situación clínica y funcional estable, antes de ser dados de alta. Siempre se debe instruir al paciente en el seguimiento adecuado del tratamiento posterior, la revisión del plan terapéutico de mantenimiento y proporcionar o revisar el programa de educación del asma (1). Antes de las 72 horas debe ser valorado por su médico de Atención Primaria (2).

La respuesta máxima broncodilatadora se alcanza a las 3 horas. Es por ello, que en este intervalo de tiempo es cuando se debe valorar la necesidad de ingreso hospitalario (Nivel de evidencia C), considerándose criterios de ingreso hospitalario:

- Mala respuesta al tratamiento indicado, con persistencia de los síntomas
- Necesidad de oxigenoterapia para mantener la SaO₂ > 92%
- Reducción persistente de la función pulmonar (FEV1 o PEF <40%) (Nivel de evidencia D)

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

- Desaparición o mejoría significativa de los síntomas respiratorios por los que ingresó el paciente.
- PEF > 70% de su mejor valor personal en situación estable
- Variabilidad diaria del PEF < al 20%
- SatO₂ superior al 90%
- Utilización de β₂ agonistas de acción corta a demanda menos de 3 veces/día
- Ausencia de disnea significativa al andar (1).

En el momento del alta hospitalaria, todos los pacientes deben disponer de un plan escrito en el que se informe del tratamiento y las acciones que se deben realizar en caso de deterioro, al tiempo que se asegura un seguimiento médico en al menos 24-48 h tras el alta. Los pacientes deben conocer los conceptos básicos de su enfermedad, los factores agravantes y las características de las distintas opciones terapéuticas. Es asimismo fundamental asegurar la realización correcta de las maniobras inhalatorias y la utilización de los medidores de PEF. El tratamiento al alta debe incluir Agonistas β₂ adrenérgicos inhalados larga duración y Agonistas β₂ adrenérgicos inhalados de acción corta a demanda, corticoides inhalados en dosis altas y esteroides orales (40 mg/día).

En caso de que no haya mejoría (PEF o FEV1 < 50% o deterioro progresivo en el PEF), se procederá a contactar con la UCI si la gravedad lo requiere. Las causas que justifican el ingreso en la UCI son:

- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Deterioro progresivo del nivel de conciencia o fatiga muscular
- Parada cardíaca o respiratoria
- Insuficiencia respiratoria global (pH < 7,3, PaO₂ < 60 mmHg o PaCO₂ > 45 mmHg) a pesar del tratamiento con oxígeno en concentraciones altas (FiO₂ > 50%).

4. Bibliografía

- 1) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166



CAPÍTULO 20

Manejo de las exacerbaciones en el niño asmático con alergia al polen de olivo

Manuel Alcántara Villar

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

La exposición a niveles elevados de polen de olivo durante los meses de abril a junio, es el principal desencadenante de crisis de asma en el niño con alergia a este polen.

Las infecciones virales del tracto respiratorio son enfermedades comunes y generalmente autolimitadas. Estas infecciones, principalmente las causadas por rinovirus humanos, se asocian con exacerbaciones del asma. También hay pruebas de que las deficiencias en la actividad antiviral y la integridad de la barrera epitelial podría hacer que las vías respiratorias de los asmáticos fueran más propensas a tener graves infecciones respiratorias de las vías aéreas inferiores y, por lo tanto, aumentar el riesgo de exacerbación.

Hay que tener en cuenta que estos niños pueden presentar exacerbaciones graves, aunque su asma esté catalogada como leve.

El abordaje terapéutico de las crisis asma en los niños, al igual que en los adultos, se realiza en función de la gravedad y la respuesta al tratamiento (Nivel de evidencia D) (1). No obstante, se debe contemplar también el tiempo de evolución de la crisis, tratamiento previo administrado, tratamiento de mantenimiento, la existencia de enfermedades asociadas y/o la presencia de factores de riesgo (intubación previa, hospitalización el año anterior, glucocorticoides orales, etc.) (Nivel de evidencia D) (1).

2. Evaluación de la gravedad

Se basa fundamentalmente en criterios clínicos (frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracción del esternocleidomastoideo), variables recogidas en la escala de puntuación Pulmonary Score (tabla 1), que es un método sencillo y de fácil aplicación para valorar la gravedad de la exacerbación y que además permite la integración de los valores de SaO₂ medidos por pulsioximetría, clasificándose las crisis en leves, moderadas y graves (tabla 2) (Nivel de evidencia C). Si existe discordancia entre la puntuación clínica y la SaO₂, se utiliza la de mayor gravedad (1, 2).

Tabla 1. Pulmonary Score para la valoración clínica de las crisis asmáticas en niños*.

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

**Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntúa el apartado "sibilancias" con un 3.

Fuente: GEMA 2009

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-452	1-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-603	6-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	>60>	50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

Al igual que en el adulto, los niños también deben evaluarse clínicamente en dos dimensiones: una fase estática (intensidad de la crisis al ingreso) y una fase dinámica (respuesta al tratamiento). El empleo de medidas objetivas como pruebas funcionales para evaluar el grado de obstrucción se debería intentar de realizar en todo niño mayor que colabore. En niños más pequeños, donde esto no es posible, la medición de la SaO₂ resulta de gran utilidad, de tal forma que la presencia de una SaO₂ inferior al 92% tras el tratamiento broncodilatador inicial, nos predice una mayor gravedad, con la necesidad de hospitalización para una terapia intensiva (Nivel de evidencia C).

Tabla 2. Valoración global de la gravedad de la crisis asmática integrando el Pulmonary Score y la SaO₂

SaO₂: Saturación de oxihemoglobina

Fuente: GEMA 2009

	Pulmonary ScoreS	aO ₂
Leve	0-3>	94%
Moderada	4-69	1-94%
Grave	7-9	< 91%

Si no se dispone de un pulsioxímetro, el uso de los músculos accesorios y de pulso paradójico se correlaciona bien con la presencia de hipoxemia. La bradicardia, la cianosis ($\text{SaO}_2 < 88 \%$), la dificultad para poder expresarse, la hipotensión, el deterioro del estado de conciencia (adormilado), el silencio auscultatorio (tórax silente) o los signos de fracaso muscular (movimientos paradójicos) son hallazgos que deben hacer sospechar una crisis de riesgo vital.

3. Tratamiento

3.1. Consideraciones generales

El manejo diagnóstico y terapéutico de la exacerbación asmática en el niño no difiere sustancialmente del manejo del adulto, siendo la intervención temprana, la mejor estrategia terapéutica que tiene como componentes claves:

- Identificación del comienzo de la crisis por el niño y/o su familia.
- Inicio del tratamiento en el domicilio basado en un plan de acción escrito.
- Intensificación del tratamiento adecuado en un centro sanitario si fuera necesario.

Los objetivos principales del tratamiento son: revertir rápidamente la obstrucción al flujo aéreo, corregir la hipoxia (si es clínicamente significativa), restaurar la función pulmonar y establecer o modificar el plan terapéutico de fondo (2).

Se aconseja individualizar la dosis de los fármacos en función de la gravedad de la crisis y con su respuesta al tratamiento (Grado de recomendación R1).

La fármacos utilizados en el tratamiento de las crisis de asma en el niño son los beta 2 agonistas de acción rápida, esteroides sistémicos, oxigenoterapia y el bromuro de ipratropio; siendo las dosis repetidas de agonistas b2-adrenérgicos de acción rápida por vía inhalatoria, la primera línea de tratamiento independientemente de la edad del paciente y su nivel de gravedad.

La administración de beta 2 agonistas de acción rápida mediante sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora ha demostrado ser al menos tan efectiva como los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma (Nivel de evidencia A). Así, la medicación nebulizada debe restringirse a casos en que el paciente requiera un aporte de oxígeno para normalizar su SpO_2 y en los casos de asma de riesgo vital.

La nebulización continua no ofrece grandes ventajas respecto a la intermitente, a igualdad de dosis administrada (Nivel de evidencia B).

El uso de salbutamol endovenoso en bolo (dosis de 15 mg/kg) no ofrece ventajas significativas ni clínicas ni funcionales al compararlo con la vía inhalatoria.

El uso de dosis múltiples de bromuro de ipratropio combinados con agonistas-b2 adrenérgicos mejora la función pulmonar y reduce las hospitalizaciones en las crisis moderadas-graves

Respecto a los corticoides sistémicos, la vía oral es de elección frente a la parenteral pues su eficacia es similar (Nivel de evidencia 1+, B).

En todos los casos en los que la SpO2 esté por debajo del 94% se administrará oxígeno (Nivel de evidencia C).

El seguimiento estrecho de los pacientes en las 48-72 h posteriores a la consulta por crisis asmática proporciona un beneficio clínico.

3.2. Tratamiento de las crisis de asma en función de la gravedad

Las exacerbaciones leves-moderadas pueden tratarse en atención primaria. Las crisis graves y/o con sospecha de complicaciones, antecedentes de crisis de alto riesgo o falta de respuesta al tratamiento se derivarán a los servicios de urgencias hospitalarios tras la administración de las primeras dosis de broncodilatadores y GCC (fig. 1).

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la crisis asmática en el niño.
Fuente: GEMA, Proceso Asistencial Integrado: Asma



3.2.1. Crisis asmática leve

Los Agonistas β_2 agonistas de acción corta administrados de forma precoz y repetida constituyen la primera línea de tratamiento, siendo la vía inhalatoria la de elección por su mayor efectividad (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1). El fármaco más utilizado es el salbutamol, empleándose mediante cartucho presurizado más cámara espaciadora y administrándose de 2-4 pulsaciones (100 μg por pulsación). Habitualmente, las crisis leves responden a la administración de 2-4 pulsaciones de 100 μg de salbutamol cada 20 min en la primera hora.

En niños mayores puede emplearse terbutalina en dispositivo de polvo seco (Turbuhaler®) si saben utilizarlo correctamente.

En caso de falta de respuesta a tratamiento broncodilatador a los 15 minutos, la crisis ya la catalogamos como moderada.

Los Glucocorticoides orales, deben añadirse al tratamiento anterior, siempre que existan antecedentes de crisis graves, se hayan utilizado recientemente, o bien no se consiga una mejoría mantenida con broncodilatadores (necesidad de β_2 adrenérgicos de acción corta antes de las 4 horas). Se emplea prednisona o equivalentes, a dosis de 1 mg/kg/día, durante 3-5 días, sin reducción de dosis (Nivel de evidencia B, Grado de recomendación R1) (1)

3.2.2. Crisis asmática moderada

Se administraran Agonistas β_2 agonistas de acción corta, 6 a 8 pulsaciones de salbutamol con inhalador presurizado más cámara (hasta 3 dosis en una hora) o nebulizado (0,15 mg/kg) o terbutalina nebulizada (5-10 mg) cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1) (2)

Se deben administrar Glucocorticoides orales de forma precoz, prednisona 1 mg/kg o equivalente, en ciclos de 3-5 días y sin reducción gradual, o bien hasta resolución.

A los 15 minutos de administrada la última dosis de salbutamol (o terbutalina) se debe reevaluar, si la respuesta es satisfactoria y mantenida 1-2 horas, se puede dar de alta al niño con un tratamiento de base consistente en β_2 agonistas de acción corta a demanda y corticoides orales, englobados en un plan de acción por escrito. En un plazo de 24-48 horas se debe remitir al niño al Pediatra para su control (2).

3.2.3. Crisis asmática grave

Ante una crisis asmática grave, administraremos Oxígeno de forma continua, mientras la situación clínica del niño/niña así lo requiera, y simultáneamente al resto del tratamiento, mediante mascarilla facial o gafas nasales con los flujos necesarios

para conseguir SpO₂ >94%. No se ha demostrado que la oxigenoterapia sea un factor de riesgo en el empeoramiento de la hipercapnia en la insuficiencia respiratoria aguda en el niño, aunque se debe ser cauto en este apartado.

Administraremos Agonistas β₂ agonistas de acción corta en nebulización a una dosis de 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) o 10 pulsaciones con cartucho presurizado más cámara espaciadora, cada 20 minutos hasta 3 tandas en una hora (1, 2).

Si no hay respuesta a un tratamiento inhalado máximo, se debe considerar la administración de 15 µg/kg de peso de salbutamol en bolo i.v. (Nivel de evidencia B) (2). La infusión continua i.v. (1-2 µg/kg/min) se valora en una UCI pediátrica y siempre bajo monitorización de ECG y electrolitos.

Durante las dos primeras horas, añadiremos dosis frecuentes de Bromuro de ipratropio (Nivel de evidencia A). Si se emplea por dispositivo presurizado (20 µg/pulsación), se administra de 2 a 4 pulsaciones cada 20 minutos, hasta 3 dosis en una hora, siempre después de la administración del β₂ agonista de acción rápida. Si se emplea nebulizado, la dosis es de 250 µg en < 30 kg de peso y 500 µg en > 30 kg, utilizando en la misma nebulización bromuro de ipratropio más β₂ de acción corta y hasta 3 dosis en una hora (Nivel de evidencia A) (1,2)

Los Glucocorticoides sistémicos se administra precozmente (en la primera hora) (Nivel de evidencia A, grado de recomendación R1), siendo la vía oral la elección, empleándose 1-2 mg/kg/dosis (máximo 60 mg) de prednisona o equivalente.

Aunque existen varios estudios que no recomiendan la utilización de Glucocorticoides inhalados en niños, un metaanálisis sugiere que dosis elevadas y rápidas de glucocorticoides inhalados (500 µg de fluticasona nebulizada cada 15 minutos u 800 µg de budesonida nebulizada cada 30 minutos), durante un periodo mínimo de 90 minutos tiene un efecto rápido y aditivo de los glucocorticoides orales, si bien nunca son sustitutivos de éstos. En caso de utilización de inhalador presurizado más cámara, las dosis son de 500 µg de fluticasona cada 10 minutos o 400 µg de budesonida cada 30 minutos. (Nivel de evidencia B) (1, 2)

La Aminofilina se emplea a dosis de 5 mg/kg en bolo i.v. durante 20 minutos, continuando con una dosis de 1 mg/kg/hora en perfusión continua, con monitorización de ECG en UCI pediátrica. Se emplea en aquellos niños que no respondan a altas dosis de β₂ adrenérgicos y glucocorticoides sistémicos (Nivel de evidencia C) (2).

El uso de Sulfato de magnesio está recomendado en crisis graves refractarias a los tratamientos anteriores, a dosis de 40 mg/kg (máximo 2 g) en perfusión lenta (2)

3.3. Criterios de hospitalización

La decisión de ingresar al niño con agudización del asma debe hacerse de forma individualizada, valorando la duración y gravedad de los síntomas, las pruebas funcionales si se dispone de ellas, las características de las crisis previas, la facilidad de acceso al hospital y las condiciones familiares y ambientales.

Los criterios de ingreso hospitalario son:

- Crisis de asma grave; persistencia o empeoramiento de síntomas o signos clínicos tras tratamiento, manteniendo SaO₂ < 92%.
- Crisis de asma moderada o grave con antecedentes de asma de riesgo vital
- Crisis con respuesta incompleta al tratamiento correcto en niños que vivan a una distancia superior a 20 minutos del Servicio de Urgencias (de Atención Primaria u hospitalario) más próximo.
- Crisis moderadas o graves en niños cuyos tutores no comprendan las indicaciones del tratamiento a seguir, o con riesgo psicosocial que dificulte su cuidado (2)

Los criterios de ingreso en UCI pediátrica son:

- Asma grave sin respuesta al tratamiento de Urgencias hospitalaria
- Presencia o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria
- Hipoxemia: PO₂ < 60 mm Hg y/o PCO₂ > 45 mm Hg, SaO₂ < 90% (2)

3.4. Criterios de alta hospitalaria

El niño/adolescente será dado de alta si existe:

- Buena respuesta clínica y funcional al tratamiento (FEV₁ >70% del mejor valor personal, SaO₂ >95%)
- Mejoría mantenida tras 2 horas después de la última dosis de β₂ agonista de acción corta
- No necesidad de β₂ agonista de acción corta antes de 3-4 horas
- Familia con capacidad de seguimiento adecuado en domicilio (2)

4. Bibliografía

- 1) Guía Española para el manejo del asma (GEMA 2009). <http://www.gemasma.com>
- 2) Asma: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. Junio 2012, pp. 155- 166
- 3) Global Initiative for Asthma (GINA 2011). [http //www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)



Sobre los autores

Joaquín Quiralte Enríquez

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía), siendo Jefe de Sección. Desde 1997, su línea de investigación preferente el asma bronquial, en concreto ciertos fenotipos específicos de asma relacionados con la intolerancia a AINE (la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y con la alergia al polen de olivo. En ambos casos, ha estudiado diferentes aspectos, genéticos, diagnósticos y terapéuticos que han sido objeto de múltiples publicaciones en las revistas más prestigiosas de la especialidad

María Antonia Navarrete del Pino

Especialista en Alergología. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (2001). Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Autora de varias publicaciones sobre alergia al látex, un capítulo de libro y varias comunicaciones nacionales e internacionales.

Carmen Moreno Aguilar

Doctora en Medicina por la Universidad de Sevilla. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergóloga en la UGC de alergología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Acreditada con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Área Ciencias de la Salud, de la Universidad de Córdoba. Pertenece en comisiones de la Consejería de Salud y Bienestar Social (Evaluadora de Competencias Profesionales (Mejora_P de la ACSA), Miembro del Grupo de Alergología de Mejora_G (ACSA) etc). Es miembro del comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica y del Immunotherapy Interest Group. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Directora del Curso de Manejo de Insectos Himenópteros en Alergia y del programa MAPAmol: Mapa Molecular del Paciente Alérgico (Acreditados por la ACSA).

Carmen Segura Sánchez

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Formación en el Hospital Dr. Peset de Valencia, en pruebas de Exploración Pulmonar Básica, Pruebas de Provocación con Metacolina y con Adenosina 5´monofosfato, determinación de Óxido Nítrico convencional y compartimentalizado y obtención de muestras de Condensado del Aire Exhalado, así como estudio de pH de las mismas. Miembro de la junta directiva de Alergosur. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la salud por la Universidad de Huelva. Autora de varios capítulos de libros y publicaciones en revistas nacionales. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Evaluadora Externa de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Responsable del Área de Pruebas Funcionales de la Unidad de Gestión clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Gerardo Pérez Chica

Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista en Neumología. Miembro de la Junta Directiva como Vocal de Medicina Hospitalaria del Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Colaborador docente en Cursos de Formación de Neumología con el Colegio Oficial de Médicos de Jaén. Miembro de la Subcomisión de Formación Continuada del Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro de las Areas de EPOC y ASMA de SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y Neumosur (Asociación de Neumólogos del Sur). En los últimos 5 años, participación como investigador en 5 ensayos clínicos multicéntricos de EPOC y ASMA. Participante en la elaboración de documentos de Consenso sobre la Atención al paciente con EPOC agudizada de Neumosur. Realización de numerosas comunicaciones a Congresos Nacionales, así como la elaboración de 5 capítulos de libro y publicaciones nacionales.

José Fernando Florido López

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Actualmente desempeña su actividad profesional como Alergólogo en el Hospital Universitario San Cecilio. (Certificación de Calidad con nivel Excelente por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía) y como Profesor asociado de Ciencias de la Salud y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de Granada. Acreditación por la ANECA como Profesor Contratado Doctor. Miembro del Comité Asesor de la Agencia de Calidad

Sanitaria de Andalucía para la Especialidad de Alergología. Investigador principal y colaborador de Varios proyectos financiados en convocatorias competitivas de fondos públicos y privados. Autor de varios capítulos de libros y más de 50 artículos en revistas con factor de impacto. Expresidente Alergosur.

Alfonso Miranda Páez

Licenciado en medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga. Especialista en Alergología. Facultativo Especialista de Área de Alergología en Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya –Clínico Virgen de la victoria de Málaga. Editor principal del Manual de Alergología de la sociedad Andaluza de Alergia e Inmunología clínica. Coautor de diversos libros: Tratado de Alergología de la Sociedad española de Alergia en Inmunología Clínica, Libro de Enfermedades Alérgicas de la Fundación Bilbao Vizcaya, Manual Práctico de Alergia Alimentaria, Mapa Acarologico de España, Manual Práctico de Alergia Himenópteros, y Alergologica 2005. Autor de más de 80 publicaciones en Revistas nacionales e Internacionales de Alergología. Presidente del Comité de Alergia a Himenópteros de la Sociedad española de Alergia e Inmunología Clínica de 1992 a 2003, y miembro en la actualidad. Presidente de la Sociedad Andaluza de Alergología-Alergosur (2005-2008). Profesor Asociado de Alergología de la Cátedra de Patología Médica de la universidad de Granada.

Manuel Alcántara Villar

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Alergología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Experto propio en capacitación avanzada en el tratamiento del Asma Bronquial por la Universidad de Granada. Actualmente desempeña su actividad profesional como alergólogo en el Complejo Hospitalario de Jaén (Certificación de Calidad con nivel Experto por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía).Co-autor del Proceso Asistencial Integrado Asma 2012, editado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Autor de varios capítulos de libro y publicaciones en revistas prestigiosas de Biomedicina, así como, numerosas comunicaciones nacionales e internacionales en congresos de alergología. Jefe de estudios y Presidente de las comisiones de Docencia y de formación del Complejo Hospitalario de Jaén. Miembro de la Junta directiva de Alergosur (Sociedad Andaluza de Alergología).

ESTEVE

www.unia.es

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A 20
1994_2014

une

UNIÓN DE EDITORIALES
UNIVERSITARIAS ESPAÑOLAS
www.une.es

"Esta editorial es miembro de la UNE,
lo que garantiza la difusión y comercialización
de sus publicaciones a nivel
nacional e internacional".